

Q.F.



**Industria y Comercio**  
**SUPERINTENDENCIA**

Delegatura de Propiedad Industrial  
División de Nuevas Creaciones

ANEXO

PCT

SOLICITUD

**PATENTE DE INVENCION**

05-20332

21. EXPEDIENTE No.

54. TITULO

POLIMORFISMO DE UN DODECAHIDROCICLOPENTA (A) FENANTRENIL ESTER DEL  
ACIDO TIOFENCARBOXILICO.

51. CLASIFICACION INTERNACIONAL

A61K 31/4545

71. SOLICITANTE

SANDOZ AG

DOMICILIO

BASILEA, SUIZA

74. APODERADO

JIMENA ESCOBAR URIBE

22. BOGOTA, D.C.,

MARZO 4, 2005

SS

**FORMULARIO ÚNICO DE SOLICITUD DE PATENTE**

**PCT**

**ENTRADA EN FASE NACIONAL 05-03-05**

**SOLICITUD DE:**

☒ Patente de Invención ☐ Patente de Modelo de Utilidad

☐ Capítulo I. ☒ Capítulo II.

**2**

**SOLICITANTE  
(71)**

Nombre: **SANDOZ AG**  
Dirección: Lichtstrasse 35, CH-4056  
Basilea, Suiza  
Nacionalidad o Domicilio: Basilea, Suiza  
Lugar de Constitución : Suiza  
Teléfono: Fax:  
E-mail

**IDENTIFICACIÓN**

C.C. ☐ NIT ☐

C.E. ☐ Otro ☐

Número

**3**

**REPRESENTANTE  
AP DERADO  
(74)**

Nombre: **JIMENA ESCOBAR URIBE**  
Dirección: Cra. 11A No. 94-76 (Of. 305)  
Teléfono: 6 162051/81 Fax: 6 161889  
E-mail: tm-patent@escobaruribe.com

**IDENTIFICACIÓN**

C.C. ☒ NIT ☐

C.E. ☐ Otro ☐

Número 39.779.452 T.P.68.228

**4**

**INVENTOR (ES)  
(72)**

Nombre: **VER ANEXO**

Dirección:

Nacionalidad o domicilio:

**5 PCT (86) :**

Solicitud Internacional No. PCT/US2003/022312 Fecha 17 de julio de 2003

Publicación Internacional No. WO 2004/012738 A1 Fecha 12 de febrero de 2004

**6 TITULO (54)**

POLIMORFISMO DE UN DODECAHIDROCILOPENTA(A)  
FENANTRENIL ESTER DEL ACIDO TIOFENCARBOXILICO.

*ver folio 61*

**7 Clasificación Internacional (51)** A61K 31/4545

**8 Prioridad**

SI ☒ NO ☐

(33) País de Origen  
Estados Unidos de América

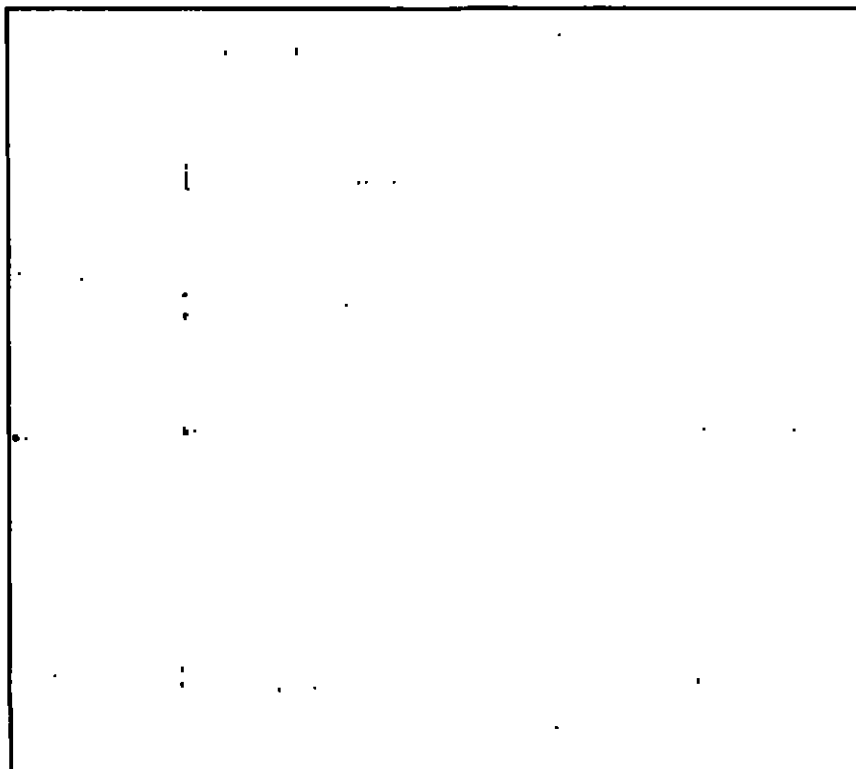
(32) Fecha  
6 de agosto de 2002

(31) Número de Solicitud  
60/401.153

**9 Comprobante de pago No.** 05-11.286 **Fecha** 14 de febrero de 2005

- ☒ Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud
- ☒ Documento que acredita la existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica
- ☒ Poderes si fuere el caso
- ☐ Documento de cesión del inventor al solicitante o a su causante
- ☐ Declaraciones
- ☒ Copia de la solicitud internacional. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)
- ☒ Traducción de la solicitud internacional al castellano. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)
- ☒ Copia del examen preliminar internacional efectuado por la Autoridad Internacional de Examen Preliminar (IPEA).
- ☐ Traducción del examen preliminar internacional efectuado por la IPEA
- ☐ De ser el caso copia de contrato de acceso.
- ☐ De ser el caso, documento que acredite la licencia o autorización de uso de conocimientos tradicionales de las comunidades indígenas
- ☐ De ser el caso, certificado de depósito del material biológico
- ☐ Arte final 12 X 12 .
- ☐ De ser el caso, información sobre otras solicitudes de patente o títulos obtenidos en el extranjero por el mismo titular o su causante, relacionadas parcial o totalmente con la invención de esta solicitud.
- ☐ De ser el caso, modificaciones efectuadas a la solicitud internacional
- ☒ Otros " Carta en la cual consta el cambio de la sociedad solicitante "

## 11 FIGURA CARACTERÍSTICA



## 12 Si ilcito la concesión de la patente

NOMBRE: JIMENA ESCOBAR URIBE

FIRMA: *Jimena Escobar Uribe*

C.C. 39.779.452 de Usaquén

T.P. 68.228  
2786/PCT

## SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 05 - 11,286  
FECHA : FEBRERO 14 DE 2005

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO  
Radicación : 05020332 00000000 Folios: 58  
Fecha (AMB): 2005-02-04 14:02:30  
Trámite : 011 PCT-PATENT 379 FASE NACI 411 PRESENTA  
Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

## \*\*\*\*\* CONSIGNACION \*\*\*\*\*

| DEPOSITANTE             | TIPO PAGO    | BANCO         | CUENTA      | No. PAGO | FECHA PAGO | Vr. PAGO      |
|-------------------------|--------------|---------------|-------------|----------|------------|---------------|
| ESCOBAR URIBE ASOCIADOS | CONSIGNACION | BANCO POPULAR | 050-00110-6 | 37884256 | 14/02/2005 | 11,714,000.00 |

## \*\*\*\*\* CONCEPTO \*\*\*\*\*

| CANT. | RENTISTICO  | CONCEPTO                            | TOTAL CONCEPTO |
|-------|-------------|-------------------------------------|----------------|
| 1     | 50005-01-01 | SOLICITUDES                         |                |
|       |             | 1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE IN | 443,000.00     |
|       |             | TOTAL :                             | 443,000.00     |

SON: CUATROCIENTOS CUARENTA Y TRES MIL PESOS

RESPONSABLE : 

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. \_\_\_\_\_

## POWER OF ATTORNEY

The undersigned  
acting on behalf of and representing  
Sandoz AG domiciled at  
Lichtstrasse 35, 4058 Basel, Switzerland  
hereby appoints  
**JIMENA ESCOBAR-URIBE and/or IGNACIO ESCOBAR-URIBE**

domiciled at Bogota, Colombia  
CARRERA 11 A No. 84-76 OF. 305-308

as our true and legal attorneys with the necessary powers: 1. to apply to the administrative, judicial and police authorities of the Republic of Colombia, in any instance or appeal, for obtaining registration of patents, utility models, industrial designs, commercial emblems and names, trademarks, domain names, copyrights and neighbouring rights, plant varieties, health licenses as well as their assignments, extensions, renewals, changes of name and domicile; 2. to prepare, apply for, obtain, execute and register contracts, licenses, authorizations and registrations of any kind; 3. to intervene as plaintiffs or defendants, in any instance or appeal, before any judge, court, tribunal, corporation, public officer or authority in any judicial, administrative or police action, such as: actions dealing with commercial emblems and names; oppositions against trademark registrations; caducity and nullity actions; recovery actions, actions arising from obtainment and working of license agreements; actions dealing with unfair competition; criminal actions; actions claiming indemnity for damages, complaints or remarks on all sort of industrial property matters; the performance of precautionary measures, and in any other similar action, measure or appeal related to industrial property matters, copyrights and neighbouring rights and obtention of plant varieties' rights. To this effect, we hereby authorize them to file applications, make descriptions, amendments, protests, declarations, oppositions, cancellations, appeals and claims; to pay taxes, quotas and fees as provided by law; to waive or abandon granted rights or rights in process of being granted, to receive all kind of documents and securities; to issue the respective releases and, in general to take, before said authorities, pertinent steps to the above-mentioned purposes and take all measures they may deem advisable to protect our interests, with all other necessary legal faculties, and we hereby declare as good and valid whatever the attorneys should do to our benefit.

This power comprises the authority to ratify or confirm on our behalf any action, as well as the faculty of receiving, desisting, transacting, compromising, conciliating, substituting and revoking substitutions, taking notifications and appointing judicial or extra-judicial attorneys.

Signed at Basel  
On 03.01.2005

Sandoz AG

*E. Rutschmann H. Brunner*  
Ella Rutschmann Henriette Brunner  
CIP Administrators

## DOCUMENTO DE PODER

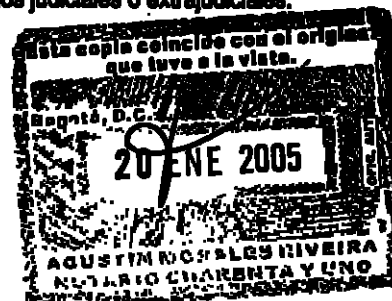
El suscrito  
obrando en nombre y representación de con  
**Sandoz A.G.**  
con domicilio en **Lichtstrasse 35, 4058 Basel, Suiza**  
 nombra a  
**JIMENA ESCOBAR-URIBE y/o IGNACIO ESCOBAR-URIBE**

domiciliados en Bogotá, Colombia  
CARRERA 11 A No. 84-76 OF. 305-308

apoderados verdaderos y legales con poder especial, amplio y suficiente: 1. para recabar de las oficinas y autoridades colombianas administrativas, judiciales y de policía en cualquier instancia o recurso, la obtención de patentes de invención, modelos de utilidad, diseños industriales, registro de marcas, nombres de dominio, registro de derechos de autor y derechos conexos, registro de variedades vegetales, depósito de nombres comerciales y enseñanzas, registros sanitarios, así como sus traspasos, prórrogas, renovaciones, cambios de nombre y de domicilio; 2. elaborar, tramitar, solicitar, obtener, realizar, ejecutar y registrar contratos, licencias, autorizaciones y registros de cualesquiera clase; 3. intervenir como demandante o como demandado en cualquier instancia y recurso, y ante cualquier juez, entidad, corporación, funcionario público o autoridad en acciones judiciales, administrativas y de policía, tales como acciones derivadas del nombre o enseña comerciales; observaciones u oposición al registro de marcas; acciones de caducidad y nulidad; acciones reivindicatorias; acciones derivadas de la obtención o explotación de licencias; acciones de competencia desleal; demandas penales y civiles; acciones de indemnización de perjuicios, reclamos u observaciones a cualquier asunto sobre propiedad industrial; el ejercicio de medidas cautelares y cualesquiera otras acciones, medidas o recursos similares relacionados con la propiedad industrial, los derechos de autor y derechos conexos y los derechos de obtentor de variedades vegetales. A este efecto, los facultamos para elevar solicitudes, formular descripciones, enmiendas, protestas, declaraciones, oposiciones, cancelaciones, apelaciones y reclamos; pagar impuestos, cuotas y gravámenes prescritos por la ley; renunciar o desistirse a derechos concedidos o en curso de concesión; recibir toda clase de documentos y valores dando el descargo respectivo, y, en general, para dar ante dichas autoridades todos los pasos necesarios al efecto indicado y tomar todas las medidas que creyeren conducentes al resguardo de nuestros intereses, con todas las demás facultades necesarias y por este documento desde ahora declaramos válido y bueno todo cuanto los apoderados hicieran en nuestro beneficio.

Este poder comprende la facultad de ratificar o confirmar en nuestro nombre lo actuado, así como la facultad de desistirse, transigir, comprometer, conciliar, sustituir y revocar sustituciones, recibir notificaciones y nombrar apoderados judiciales o extrajudiciales.

Firmado en  
e

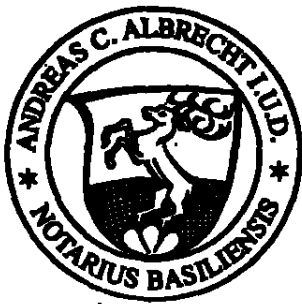


**Attestation**

I, the undersigned notary public in Basel, Switzerland, certify herewith that the above signatures are the genuine signatures of **Mrs. Ella Rutschmann**, citizen of Lotzwil/BE, Switzerland, residing in Basel, Switzerland, and **Mrs. Henriette Brunner**, citizen of Röschenz/BL, residing in Basel, Switzerland, both acting for **Sandoz AG**, in Basel, Switzerland, both as proxy holders, both with joint signature.

The authenticity of the signatures was established by comparison.

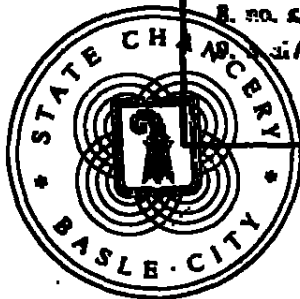
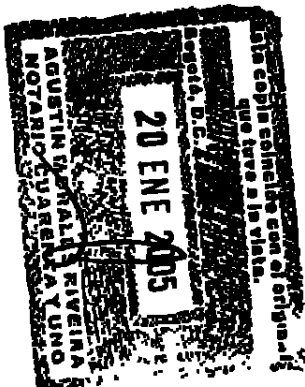
BASEL, this 7<sup>th</sup> (seventh) of January 2005 (twothousandandfive).



*A. Albrecht,*  
*Notar*

Leg.Prot.Nr.: 29 /2005

| OFFICIAL AUTHENTICATION<br>(Hague Convention of October 5 <sup>th</sup> , 1961) |                 |
|---------------------------------------------------------------------------------|-----------------|
| 1. Country: Switzerland (Schweiz / Suisse)                                      |                 |
| This official document                                                          |                 |
| 2. is signed by <i>A. Albrecht</i>                                              |                 |
| 3. in his/her function as <i>Notar</i>                                          |                 |
| 4. and certified by the seal of the <i>Basel-Stadt</i>                          |                 |
| Certified - 7. Jan. 2005                                                        |                 |
| 5. in Basel (Bâle)                                                              | 6. on .....     |
| 7. by the State Chancery of the Canton of Basel-Stadt .....                     |                 |
| 8. no. <i>28915-7</i>                                                           | 9. stamp: ..... |
| 10. Signature: <i>Fischer</i>                                                   |                 |
| .....<br>Hoidl Fischer                                                          |                 |



BOGOTA D.C. ENERO 18, 2005

TRADUCCIÓN OFICIAL LEGALIZACIONES, EN PODER  
(REVISE ANTES DE PROCEDER)

(NOTA DE TRADUCCION): SE TRATA DE UN PODER, EN IDIOMAS INGLES Y EN CASTELLANO, CONFERIDO POR SANDOZ AG, A JIMENA ESCOBAR-URIBE Y/O IGNACIO ESCOBAR URIBE, DE FECHA 03.01.2005, CON NOTARIZACION Y APOSTILLA EN IDIOMA INGLES, TRADUCIDAS A CONTINUACIÓN:

CERTIFICACION

EL SUSCRITO NOTARIO PUBLICO EN BASEL, SUIZA, CON EL PRESENTE CERTIFICO QUE LAS ANTERIORES FIRMAS SON LAS FIRMAS AUTENTICAS DE LA SRA. ELLA RUTSCHMANN, CIUDADANA DE LOTZWIL/BE, SUIZA, RESIDENTE EN BASEL, SUIZA, Y LA SRA. HENRIETTE BRUNNER, CIUDADANA DE ROSCHENZ/BL, RESIDENTE EN BASEL, SUIZA, AMBAS ACTUANDO POR SANDOZ AG, EN BASEL, SUIZA, AMBAS PORTADORAS DE PODER, AMBAS CON FIRMA CONJUNTA.

LA AUTENTICIDAD DE LAS FIRMAS FUE ESTABLECIDA MEDIANTE COMPARACIÓN.

BASEL, HOY ENERO 07, 2005. (DOS MIL CINCO).

(HAY FIRMA Y SELLO) ANDREAS C. ALBERCHT I UD. NOTARIO, BASILIENSIS.

Leg. Prot. Nr. 29/2005.

APOSTILLE

(Convención de la Haya, Octubre 5, 1961)

1. PAIS: SUIZA

ESTE DOCUMENTO PUBLICO

2. HA SIDO FIRMADO POR (ILEGIBLE NOMBRE)

3. ACTUANDO EN SU CALIDAD DE (ILEGIBLE)

4. LLEVA EL SELLO/ESTAMPILLA DE (ILEGIBLE)

CERTIFICADO

5. EN BASEL

6. EL DIA ENERO 07, 2005.

7. POR EL CANCELLER DE ESTADO DEL CANTON DE BASEL

8. BAJO EL NUMERO 389157

9. SELLO (HAY UN SELLO) CHANCILLERÍA DE ESTADO, CIUDAD DE BASEL

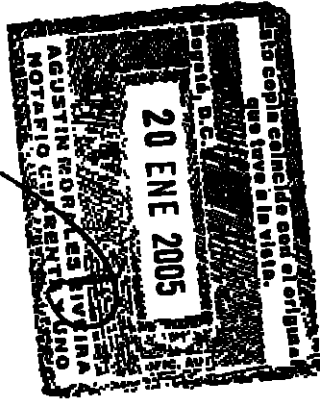
10. FIRMADO (HAY UNA FIRMA) HEJDI FISCHER

CERTIFICADO DE AUTENTICIDAD: El suscrito Traductor e Interprete Oficial Juramentado, debidamente registrado ante en Ministerio de Relaciones Exteriores de Colombia, con el presente certifica que esta es una traducción auténtica, verdadera, y precisa al idioma Español del documento en Ingles, anexo.

Reg. Of. Carrera 16 Nr. 99-13 Of. 411. Teléfax (57 1) 218 2308. Tel. (57 1) 823 2825. [trmason@hotmail.com](mailto:trmason@hotmail.com)  
Bogotá - Colombia.

*Fidel Antonio Murcia Murcia*  
FIDEL ANTONIO MURCIA MURCIA  
Traductor e Interprete Oficial  
Resolucion No. 488/94 Ministerio de Justicia





MINISTERIO DE RELACIONES  
EXTERIORES

Fidel Nuñez  
079148

CUYA FIRMA APARECE EN EL  
DOCUMENTO DESEMPEÑA  
LAS FUNCIONES INDICADAS

NO SE ASUME  
RESPONSABILIDAD DEL TEXTO

2005 JAN 18 A 11:14

ccs

JEFE DE LEGALIZACIONES  
SANTAFE DE BOGOTÁ D.C.

## **ANEXOS**

### **INVENTORES**

1.)

**RAY, Anup, Kumar**

( 285 St. Marks Place, Staten Island, New York 10301, Estados Unidos de América );

2.)

**PATEL, Hiren**

✓ Kumar V (folio 97)

( 15K Kearny Avenue, Edison, New Jersey 08817, Estados Unidos de América );

3.)

**PATEL, Mahendra R.**

( 18 Timothy Lane, East Brunswick, New Jersey 08816, Estados Unidos de América ).

6

Solicito expresamente a nombre de **SANDOZ AG.**,  
sociedad constituida de conformidad con las leyes de  
Suiza, domiciliada en Lichtstrasse 35, CH-4056  
Basilea, Suiza, el otorgamiento de Patente para la  
invención titulada "**POLIMORFISMO DE UN  
DODECAHIDROCICLOPENTA(A)  
FENANTRENIL ESTER DEL ACIDO  
TIOFENCARBOXILICO**".

Clase: A61K 31/4545

  
**JIMENA ESCOBAR URIBE**

C.C. 39.779.452 de Usaquén

T.P. 68.228

Cod. 5376

Ver folio 62



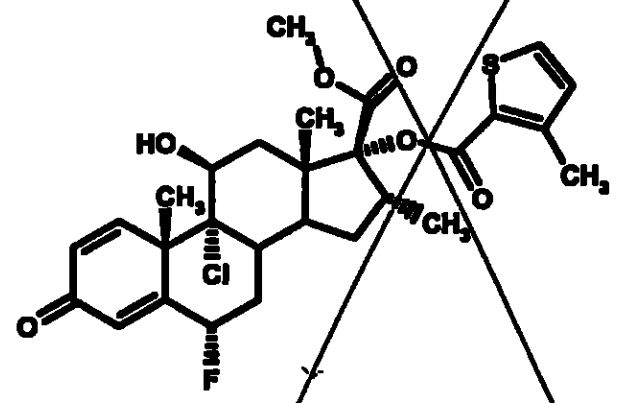
**Industria y Comercio**  
SUPERINTENDENCIA

**SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO**  
**DIVISION DE NUEVAS CREACIONES**  
**EXTRACTO PARA PUBLICACIÓN**  
**SOLICITUD DE PATENTE DE INVENCION PCT**

|                                                                                                         |                               |                                                                                   |              |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------|--------------|
| (21) N° de solicitud:                                                                                   |                               | (51) Int Cl: A61K 31/4545                                                         |              |
| 22) Fecha de solicitud:                                                                                 |                               | (71) Solicitante(s) SANDOZ AG                                                     |              |
| (30) Prioridad Estadinense                                                                              | (31) No. Prioridad 60/401,153 | (32) Fecha 05/08/02                                                               | (33) Pais US |
|                                                                                                         |                               | (72) Inventor(es) RAY, Anup, Kumar //<br>PATEL, Hiren V. //<br>PATEL, Mahendra R. |              |
|                                                                                                         |                               | (74) Agente: JIMENA ESCOBAR URIBE                                                 |              |
| (85) Fecha inicio fase nacional                                                                         |                               | (87) Publicación internacional                                                    |              |
| (86) Datos relativos a la presentación de la solicitud PCT                                              |                               | Fecha: Fecha (dd/mm/aa)                                                           |              |
| Fecha de presentación de la solicitud: Fecha 17/07/03                                                   |                               | N° publicación: WO 2004/012738 A1 de 12/02/04                                     |              |
| No. de solicitud PCT/EP2003/022312                                                                      |                               |                                                                                   |              |
| (54) Título: POLIMORFISMO DE UN DODECAHIDROCICLOPENTA(A) FENANTRENIL ESTER DEL ACIDO TIOFENCARBOXILICO. |                               |                                                                                   |              |

Reivindicación(es):

1. Un compuesto de la fórmula I:



en una forma de cristal B que tiene un punto de fusión, mediante Calorimetría de Exploración Diferencial, de aproximadamente 270°C con descomposición simultánea, a una velocidad de calentamiento de 20°C/minuto, y las siguientes líneas de difracción características (2θ en grados angulares ± 0.2°) en el patrón de difracción de rayos X del mismo: 7.2°, 9.3°, 12.0°, 12.8°, 13.1°, 14.5°, 17.4°, 20.4°, 23.2°, y 25.8°.

**RESUMEN**

Ver folio 66

Formas de cristal polimórficas de (6S,9R,10S,11S, 13S,16R,17R)-9-cloro-6-fluoro-11-hidroxi-17-metoxycarbonil-

5 10,13,16-trimetil-3-oxo-6,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17-dodecahidro-  
3H-ciclopenta[a]fenantren-17-iléster del ácido 3-metiltiofen-2-  
carboxílico. Las formas de cristal poseen actividad anti-inflamatoria,  
y tienen muy buena estabilidad. También se describen métodos para  
preparar las formas de cristal.

10

15

20

25

No corresponde a la preseritada<sup>9</sup>  
en fase internacional

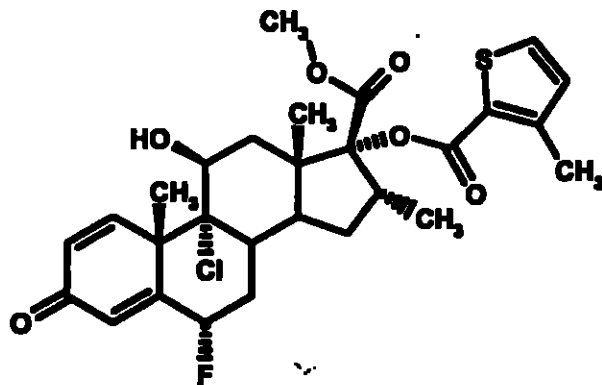
**POLIMORFISMO DE UN DODECAHIDROCICLOPENTA(A)**  
**FENANTRENIL ESTER DEL ACIDO TIOFENCARBOXILICO**

Ver  
folio

60

Esta invención se refiere a nuevas formas de cristal  
5 polimórficas de un compuesto de la fórmula I, y a métodos para  
prepararlas.

10



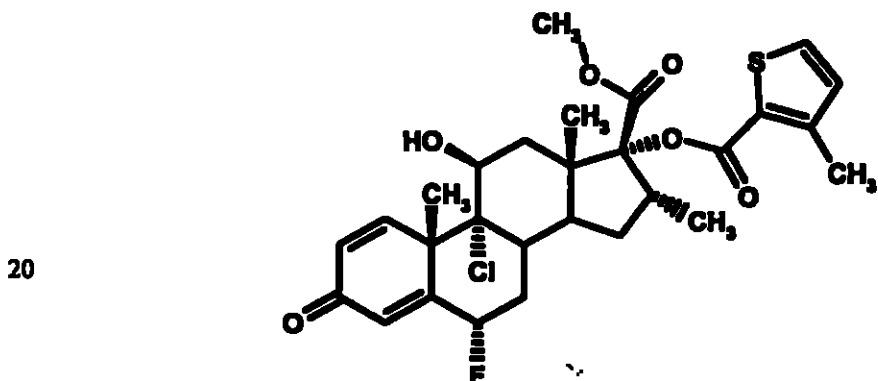
El compuesto de la fórmula I, es decir,  
15 (6S,9R,10S,11S,13S,16R,17R)-9-cloro-6-fluoro-11-hidroxi-17-  
metoxycarbonil-10,13,16-trimetil-3-oxo-8,7,8,9,10,11,12,13,  
14,15,16,17-dodecahidro-3H-ciclopenta[a]fenantren-17-iléster del  
ácido 3-metiltiofen-2-carboxílico, posee una alta actividad anti-  
inflamatoria. Esta actividad se puede demostrar por su inhibición de  
20 la síntesis de TNF-alfa y liberación en una línea celular de  
macrófagos humanos, y por su inhibición de las condiciones  
inflamatorias, en particular en las vías respiratorias, por ejemplo su  
inhibición de la activación de eosinófilos, en modelos animales, por  
ejemplo, modelos de inflamación de las vías respiratorias de ratón o  
25 de rata, por ejemplo como es descrito por Szarka y colaboradores, J.

Immunol. Methods (1997) 202:49-57; Renzi y colaboradores, Am. Rev. Respir. Dis. (1993). 148:932-939; Tsuyuki y colaboradores, J. Clin. Invest. (1995) 96:2924-2931; y Cernadas y colaboradores (1999) Am. J. Respir. Cell Mol. Biol. 20:1-8.

5 Este compuesto se ha investigado para utilizarse como un producto farmacéutico. Se ha explorado la existencia de diferentes formas polimórficas de cristalización del compuesto, con el objeto de determinar la forma más apropiada del compuesto para el uso propuesto.

10 Ahora se han aislado formas de cristal novedosas del compuesto de la fórmula I. Algunas de estas formas de cristal novedosas tienen muy buena estabilidad, facilitando su uso en la preparación de formas de dosificación farmacéutica.

De conformidad con lo anterior, la presente invención  
15 proporciona, en un aspecto, un compuesto de la fórmula I:



en una forma de cristal A que tiene un punto de fusión, mediante Calorimetría de Exploración Diferencial, de aproximadamente 264°C  
25 con descomposición simultánea, a una velocidad de calentamiento de

20°C/minuto, y las siguientes líneas de difracción características (2 $\theta$  en grados angulares  $\pm 0.2^\circ$ ) en el patrón de difracción de rayos X del mismo: 3.6°, 7.3°, 13.4°, 14.6°, 18.3°, 22.0°, 25.8°, 25.9°, 29.5°; ó en una forma de cristal B que tiene un punto de fusión, mediante  
5 Calorimetría de Exploración Diferencial, de aproximadamente 270°C con descomposición simultánea, a una velocidad de calentamiento de 20°C/minuto, y las siguientes líneas de difracción características (2 $\theta$  en grados angulares  $\pm 0.2^\circ$ ) en el patrón de difracción de rayos X del mismo: 7.2°, 9.3°, 12.0°, 12.8°, 13.1°, 14.5°, 17.4°, 20.4°, 23.2°, y  
10 25.8°.

La forma del cristal A se puede preparar mediante la cristalización del compuesto de la fórmula I a partir de una solución del mismo en un solvente orgánico, tal como isopropanol, acetato de etilo, butanol normal, hexano, heptano, terbutilmetiléter, tolueno o  
15 tetrahidrofurano, por ejemplo equilibrando el compuesto en ese solvente durante 24 horas a 25°C, o de una manera análoga a la descrita posteriormente en la presente, en el Ejemplo 1. La cristalización se puede inducir, por ejemplo, mediante el enfriamiento de una solución supersaturada del compuesto de la  
20 fórmula I en el solvente, o agregando a la solución del compuesto de la fórmula I, un solvente en donde sea menos soluble el compuesto de la fórmula I. La solución de partida del compuesto de la fórmula I puede estar a temperatura ambiente o elevada (hasta el reflujo).

La forma del cristal B se puede preparar mediante la  
25 cristalización del compuesto de la fórmula I a partir de una solución

del mismo en un solvente orgánico polar, tal como etanol, metanol, o cloruro de metileno, por ejemplo, equilibrando el compuesto en ese solvente durante 24 horas a 25°C, o de una manera análoga a la descrita posteriormente en la presente en el Ejemplo 2. La  
5 cristalización se puede inducir, por ejemplo, mediante el enfriamiento de una solución supersaturada del compuesto de la fórmula I en el solvente polar, o agregando a la solución del compuesto de la fórmula I, un solvente polar en el que sea menos soluble el compuesto de la fórmula I. La solución de partida del  
10 compuesto I puede estar a temperatura ambiente o elevada (hasta el reflujo).

Para la preparación de cada una de las formas de cristal, el procesamiento se puede llevar a cabo en general utilizando procedimientos conocidos para la separación del cristalizado a partir  
15 del licor madre, por ejemplo mediante filtración, con o sin la asistencia de presión y/o vacío, o mediante centrifugación, y el secado subsecuente del cristalizado.

En la presencia de etanol, la forma del cristal A se convierte a la forma del cristal B. En la presencia de isopropanol, la  
20 forma del cristal B se convierte a la forma del cristal A.

Las formas del cristal se pueden distinguir en particular por sus diagramas en polvo de rayos X. De preferencia se utilizan diagramas de rayos X tomados con un difractómetro y utilizando difracción Cu-K $\alpha_1$  para caracterizar los sólidos de los compuestos  
25 orgánicos. Los diagramas de difracción en polvo de rayos X son

particularmente útiles para determinar la forma del cristal o la modificación del compuesto de la fórmula I. El uso de estos diagramas se describe en los ejemplos acompañantes.

La forma del cristal A parece ser más  
5 termodinámicamente estable que la forma del cristal B en el estado sólido. Sin embargo, en suspensión con solventes, la estabilidad depende del solvente.

El compuesto de la fórmula I se puede preparar de acuerdo con el método dado en el Ejemplo 26 de la Solicitud  
10 Internacional de Patente Número WO 02/00679.

Dada su actividad anti-inflamatoria, el compuesto de la fórmula I en la forma del cristal A ó B, es útil en el tratamiento de condiciones inflamatorias, en particular enfermedades inflamatorias u obstructivas de las vías respiratorias. El tratamiento de acuerdo con  
15 la invención puede ser sintomático o profiláctico.

Las enfermedades inflamatorias u obstructivas de las vías respiratorias a las que es aplicable la presente invención incluyen asma de cualquier tipo o génesis, incluyendo tanto asma intrínseco (no alérgico) como asma extrínseco (alérgico), asma leve, asma  
20 moderado, asma severo, asma bronquítico, asma inducido por ejercicio, asma ocupacional, y asma inducido en seguida de infección bacteriana. También se debe entender que el tratamiento de asma abarca el tratamiento de sujetos, por ejemplo de menos de 4 ó 5 años de edad, que exhiban síntomas de jadeo y que sean  
25 diagnosticados o diagnosticables como "bebés jadeantes", una

categoría de paciente establecida de importante preocupación médica y ahora frecuentemente identificada como asmáticos incipientes o de fase temprana. (Para mayor conveniencia, esta condición asmática particular es referida como "síndrome de bebé jadeante"). La eficacia profiláctica en el tratamiento de asma será evidenciada por una frecuencia o severidad reducidas del ataque sintomático, por ejemplo del ataque asmático agudo o broncoconstrictor, mejora en la función pulmonar, o mejor hiperreactividad de las vías respiratorias. Además, se puede evidenciar por un requerimiento reducido de otra terapia sintomática, es decir, terapia para, o pretendida para, restringir o abortar el ataque sintomático cuando se presente, por ejemplo anti-inflamatoria (por ejemplo, corticosteroide) o broncodilatadora. El beneficio profiláctico en asma puede ser aparente en particular en los sujetos susceptibles al "ahogamiento matutino". El "ahogamiento matutino" es un síndrome asmático reconocido, común a un porcentaje sustancial de asmáticos, y caracterizado por un ataque de asma, por ejemplo entre las horas de aproximadamente 4 a 6 a.m., es decir, en un tiempo normalmente distante sustancialmente de cualquier terapia de asma sintomática previamente administrada.

Otras enfermedades y condiciones inflamatorias u obstructivas de las vías respiratorias a las que es aplicable la presente invención incluyen lesión pulmonar aguda (ALI), síndrome de insuficiencia respiratoria de adultos (ARDS), enfermedad pulmonar obstructiva crónica, de las vías respiratorias, o del pulmón

(COPD, COAD, ó COLD), incluyendo bronquitis crónica o dispnea asociada con la misma, enfisema, así como exacerbación de hiperreactividad de las vías respiratorias a consecuencia de otra terapia de fármacos, en particular otra terapia de fármacos inhalados. La invención también es aplicable al tratamiento de bronquitis de cualquier tipo o génesis, incluyendo, por ejemplo, bronquitis aguda, araquídica, catarral, cruposa, crónica o ftinoide. Otras enfermedades inflamatorias u obstructivas de las vías respiratorias a las que es aplicable la presente invención incluyen neumoonosis (una enfermedad inflamatoria, comúnmente ocupacional, de los pulmones, frecuentemente acompañada por obstrucción de las vías respiratorias, ya sea crónica o aguda, y ocasionada por la inhalación repetida de polvos) de cualquier tipo o génesis, incluyendo, por ejemplo, aluminosis, antracosis, asbestosis, calicosis, ptilosis, siderosis, silicosis, tabacosis, y bisinosis.

Considerando su actividad anti-inflamatoria, en particular en relación con la inhibición de la activación de eosinófilos, el compuesto de la fórmula I en la forma del cristal A ó B, también es útil en el tratamiento de desórdenes relacionados con eosinófilos, por ejemplo eosinofilia, en particular desórdenes relacionados con eosinófilos de las vías respiratorias (por ejemplo, que involucren infiltración eosinofílica patológica de los tejidos pulmonares), incluyendo hipereosinofilia como afecta a las vías respiratorias y/o a los pulmones, así como, por ejemplo, desórdenes relacionados con eosinófilos de las vías respiratorias a consecuencia o concomitantes

al síndrome de Löffler, neumonía eosinofílica, infestación parasitaria (en particular de metazoarios) (incluyendo eosinofilia tropical), aspergilosis broncopulmonar, poliarteritis nodosa (incluyendo síndrome de Churg-Strauss), granuloma eosinofílico, y desórdenes  
5 relacionados con eosinófilos que afecten a las vías respiratorias, ocasionados por reacción a fármacos.

El compuesto de la fórmula I en la forma del cristal A ó B, también es útil en el tratamiento de condiciones inflamatorias de la piel, por ejemplo psoriasis, dermatitis por contacto, dermatitis  
10 atópica, alopecia areata, eritema multiforme, dermatitis herpetiformis, escleroderma, vitiligo, angitis de hipersensibilidad, urticaria, penfigoide buloso, lupus eritematoso, pemfigo, epidermólisis bulosa adquirida, y otras condiciones inflamatorias de la piel. El compuesto de la fórmula I en la forma del cristal A ó B,  
15 también se puede utilizar para el tratamiento de otras enfermedades o condiciones, en particular enfermedades o condiciones que tengan un componente inflamatorio, por ejemplo el tratamiento de enfermedades y condiciones del ojo, tales como conjuntivitis, queratoconjuntivitis sicca, y conjuntivitis bernal, enfermedades que  
20 afecten a la nariz, incluyendo rinitis alérgica, enfermedades de las articulaciones, tales como artritis reumatoide, y enfermedad inflamatoria del intestino, tal como colitis ulcerativa y enfermedad de Crohn.

El compuesto de la fórmula I en la forma del cristal A ó B,  
25 también es útil como un agente co-terapéutico para utilizarse en

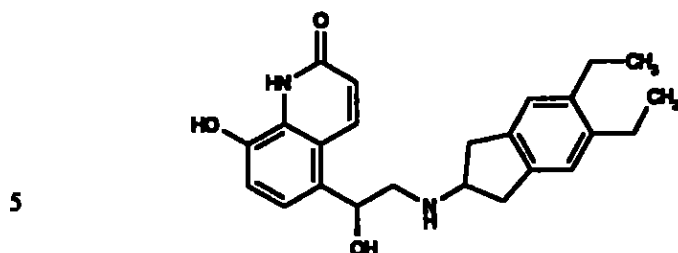
conjunto con otras sustancias de fármaco para el tratamiento de enfermedades de las vías respiratorias, en particular sustancias de fármaco broncodilatadoras o anti-inflamatorias, particularmente en el tratamiento de enfermedades obstructivas o inflamatorias de las vías respiratorias, tales como las mencionadas anteriormente en la presente, por ejemplo como potenciadores de la actividad terapéutica de estos fármacos, o como un medio para reducir la dosificación requerida o los efectos secundarios potenciales de estos fármacos. Los compuestos de la fórmula I en la forma del cristal A ó B, se pueden mezclar con el otro fármaco en una composición farmacéutica fija, o se pueden administrar por separado, antes, simultáneamente con, o después del otro fármaco.

Estos fármacos anti-inflamatorios incluyen esteroides, en particular glucocorticosteroides, tales como budesonida, dipropionato de beclometasona, propionato de fluticasona, ciclesonida, o furoato de mometasona, y los compuestos descritos en las Publicaciones Internacionales Números WO 0200679, WO 0212266 y WO 02100879; antagonistas de LTB<sub>4</sub> tales como los descritos en la Patente de los Estados Unidos de Norteamérica Número US 5451700; antagonistas de LTB<sub>4</sub> tales como los descritos en la Patente de los Estados Unidos de Norteamérica Número US 5451700; antagonistas de LTD<sub>4</sub> tales como montelukast y zafirlukast; agonistas del receptor de dopamina, tales como cabergolina, bromocriptina, ropinirola, y 4-hidroxi-7-[2-[[2-[[3-(2-feniletoksi)-propil]sulfonil]etil]amino]etil]-2(3H)-benzotiazolona y sales farmacéuticamente aceptables de la misma

(siendo el clorhidrato Viozan® - AstraZeneca); inhibidores de PDE4 tales como Ariflo® (GlaxoSmith Kline), Roflumilast (Byk Gulden), V-11294A (Napp), BAY19-8004 (Bayer), SCH-351591 (Scherin-Plough), Arofilline (Almirall Prodesfarma), PD189659 (Parke-Davis), AWD-12-  
5 281 (Asta Medica), CDC-801 (Celgene) y KW-4490 (Kyowa Hakko Kogyo); agonistas de A2a tales como los descritos en las Patentes Números 1052264, EP 1241176, WO 0023457, WO 0077018, WO 0123399, WO 0160835, WO 0194368, WO 0200676, WO 0222630, WO 0296462, WO 0127130, WO 0127131, WO 9602543, WO 9602553, WO  
10 9828319, WO 9924449, WO 9924450, WO 9924451, WO 9938877, WO 9941267, WO 9967263, WO 9967264, WO 9967265, WO 9967266, WO 9417090, EP 409595A2 y WO 0078774; y antagonistas de A2b tales como los descritos en la Publicación Internacional Número WO 02/42298.

15               Estos fármacos broncodilatadores incluyen agentes anticolinérgicos o antimuscarínicos, tales como los descritos en las Patentes Números EP 424021, US 5171744 (Pfizer), y WO 01/04118 (Almirall Prodesfarma), pero en particular, bromuro de ipratropio, bromuro de oxitropio, y bromuro de tiotropio, y agonistas del  
20 adrenoceptor beta-2 tales como salbutamol, terbutalina, salmeterol, y especialmente formoterol y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, y los compuestos (en forma libre o de sal o de solvato) de la fórmula I de la Publicación Internacional del TCP Número WO 00/75114, cuyo documento se incorpora a la presente como  
25 referencia, de preferencia los compuestos de los ejemplos de la

misma, en especial un compuesto de la fórmula:



en forma libre o de sal farmacéuticamente aceptable o de solvato.

Se pueden utilizar combinaciones del compuesto de la fórmula I en la forma del cristal A ó B, y agonistas beta-2, inhibidores de PDE4, o antagonistas de LTD4, por ejemplo en el tratamiento de COPD, o en particular de asma.

Se pueden utilizar combinaciones del compuesto de la fórmula I en la forma del cristal A ó B, y agentes anticolinérgicos o antimuscarínicos, inhibidores de PDE4, antagonistas de LTB4, por ejemplo en el tratamiento de asma, o en particular de COPD.

De conformidad con lo anterior, la invención también proporciona un método para el tratamiento de una condición inflamatoria, en particular una enfermedad inflamatoria u obstructiva de las vías respiratorias, el cual comprende administrar a un sujeto, en particular a un sujeto humano, que lo necesite, una cantidad efectiva del compuesto de la fórmula I en la forma del cristal A ó B como se describe anteriormente en la presente. En otro aspecto, la invención proporciona el uso del compuesto de la fórmula I en la forma del cristal A ó B, para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de una condición inflamatoria, en particular una

enfermedad inflamatoria u obstructiva de las vías respiratorias.

El compuesto de la fórmula I en la forma del cristal A ó B, se puede administrar mediante cualquier vía apropiada, por ejemplo oralmente, por ejemplo en la forma de una tableta o cápsula; 5 parenteralmente, por ejemplo intravenosamente; mediante inhalación, por ejemplo en el tratamiento de la enfermedad inflamatoria u obstructiva de las vías respiratorias; intranasalmente, por ejemplo en el tratamiento de rinitis alérgica; tópicamente a la piel, por ejemplo en el tratamiento de dermatitis atópica; rectalmente, por ejemplo en 10 el tratamiento de enfermedad inflamatoria del intestino.

En un aspecto adicional, la invención también proporciona una composición farmacéutica que comprende, como ingrediente activo, al compuesto de la fórmula I en la forma del cristal A ó B, opcionalmente junto con un diluyente o vehículo farmacéuticamente 15 aceptable para el mismo. La composición puede contener un agente co-terapéutico, tal como un fármaco broncodilatador o anti-inflamatorio como se describe anteriormente en la presente. Estas composiciones se pueden preparar utilizando diluyentes o excipientes convencionales y técnicas conocidas en el campo 20 galénico. Por consiguiente, las formas de dosificación oral pueden incluir tabletas y cápsulas. Las formulaciones para administración tópica pueden tomar la forma de cremas, ungüentos, geles, o sistemas de suministro transdérmico, por ejemplo parches. Las composiciones para inhalación pueden comprender formulaciones en 25 aerosol u otras formulaciones atomizables, o formulaciones en polvo

**seco.**

Cuando la composición comprende una formulación en aerosol, de preferencia contiene, por ejemplo, un propelente de hidrofluoroalcano (HFA), tal como HFA134a ó HFA227, o una mezcla  
5 de los mismos, y puede contener uno o más co-solventes conocidos en la técnica, tales como etanol (hasta el 20 por ciento en peso), y/o uno o más tensoactivos, tales como ácido oleico o trioleato de sorbitán, y/o uno o más agentes de volumen, tales como lactosa. Cuando la composición comprende una formulación en polvo seco, de  
10 preferencia contiene, por ejemplo, al compuesto de la fórmula I en la forma del cristal A ó B, con un diámetro de partículas de hasta 10 micras, opcionalmente junto con un diluyente o vehículo, tal como lactosa, de la distribución de tamaños de partículas deseada, y un compuesto que ayude a proteger contra el deterioro del desempeño  
15 del producto debido a la humedad. Cuando la composición comprende una formulación nebulizada, de preferencia contiene, por ejemplo, al compuesto de la fórmula I en la forma del cristal A ó B, ya sea disuelto, o bien suspendido, en un vehículo que contenga agua, un co-solvente tal como etanol o propilenglicol, y un  
20 estabilizante, el cual puede ser un tensoactivo.

La invención incluye (A) el compuesto de la fórmula I en la forma del cristal A ó B en una forma inhalable, por ejemplo en una composición en aerosol u otra composición atomizable, o en un  
particulado inhalable, por ejemplo en una forma micronizada, (B) un  
25 medicamento inhalable que comprende al compuesto de la fórmula I

en la forma del cristal A ó B en una forma inhalable; (C) un producto farmacéutico que comprende al compuesto de la fórmula I en la forma del cristal A ó B en una forma inhalable, en asociación con un dispositivo de inhalación; y (D) un dispositivo de inhalación que  
5 contiene al compuesto de la fórmula I en la forma del cristal A ó B en una forma inhalable.

Las dosificaciones del compuesto de la fórmula I en la forma del cristal A ó B empleadas en la práctica de la presente invención, por supuesto, variarán dependiendo, por ejemplo, de la  
10 condición particular que se vaya a tratar, del efecto deseado, y del modo de administración. En general, las dosificaciones diarias adecuadas para administrarse mediante inhalación son del orden de 0.005 a 10 miligramos, mientras que para administración oral, las dosis diarias adecuadas son del orden de 0.05 a 100 miligramos.

15 La invención se ilustra mediante los siguientes ejemplos.

#### **Ejemplo 1**

##### **Preparación y caracterización de la Forma del Cristal A**

50 miligramos del compuesto de la fórmula I se equilibran  
20 en 1 mililitro de isopropanol durante 24 horas a 25°C. El producto se filtra y se seca. Después del secado, se obtiene el compuesto de la fórmula I en la forma de cristales blancos.

Las mediciones se hacen mediante difracción en polvo de rayos X, y utilizando Cu-K $\alpha$ . El patrón de difracción de rayos X así  
25 determinado, como está representado por las líneas de reflexión y

las intensidades de las líneas más importantes, se muestra en la Figura 1, y se caracteriza en la siguiente Tabla 1.

TABLA 1

5    Líneas de difracción de rayos X e intensidades para la forma del cristal A

|    |      |            |
|----|------|------------|
|    | 2θ   | Intensidad |
|    | 3.6  | mediana    |
| 10 | 7.3  | fuerte     |
|    | 13.4 | mediana    |
|    | 14.6 | fuerte     |
|    | 18.3 | mediana    |
|    | 22.0 | mediana    |
| 15 | 25.8 | fuerte     |
|    | 25.9 | mediana    |
|    | 29.5 | mediana    |

Ejemplo 2

20    Preparación y caracterización de la forma del cristal B

87 miligramos del compuesto de la fórmula I se equilibran en 2 mililitros de etanol durante 24 horas a 25°C. El producto se filtra y se seca. Después del secado, se obtiene el compuesto de la fórmula I en la forma de cristales blancos.

25        Las mediciones se hacen mediante difracción en polvo de

rayos X y utilizando Cu-k $\alpha_1$ . El patrón de difracción de rayos X así determinado, como está representado por las líneas de reflexión y las intensidades de las líneas más importantes, se muestra en la Figura 2, y se caracteriza en la siguiente Tabla 2.

5

**TABLA 2**

**Líneas de difracclón de rayos X e intensidades para la forma del cristal B**

|    |                             |                   |
|----|-----------------------------|-------------------|
| 10 | <b>2<math>\theta</math></b> | <b>Intensidad</b> |
|    | <b>7.2</b>                  | <b>fuerte</b>     |
| 15 | <b>9.3</b>                  | <b>mediana</b>    |
|    | <b>12.0</b>                 | <b>mediana</b>    |
|    | <b>12.8</b>                 | <b>mediana</b>    |
|    | <b>13.1</b>                 | <b>mediana</b>    |
|    | <b>14.5</b>                 | <b>fuerte</b>     |
| 20 | <b>17.4</b>                 | <b>mediana</b>    |
|    | <b>20.4</b>                 | <b>mediana</b>    |
|    | <b>23.2</b>                 | <b>mediana</b>    |
|    | <b>25.8</b>                 | <b>mediana</b>    |

**Ejemplo 3**

**Preparación de las formas de cristal A y B en diferentes solventes**

25

8 miligramos del compuesto de la fórmula I se equilibran

con 1.5 mililitros de una variedad de solventes durante cuando  
menos 24 horas en un baño de agua a  $25^{\circ}\text{C} \pm 0.1$ . Las soluciones se  
filtran y se secan durante 10 minutos al aire. La parte sólida se  
investiga mediante difracción en polvo de rayos X (XRPD) para  
5 identificar la forma de cristal producida. Los resultados se muestran  
en la siguiente Tabla 3.

El procedimiento se repite a  $50^{\circ}\text{C} \pm 0.1$ , y a  $70^{\circ}\text{C} \pm 0.1$ , y  
los resultados se muestran en las Tablas 4 y 5, respectivamente.

10

**TABLA 3**

**Equilibrio con solvente a 25°C**

15

20

25

| <b>Solvente</b>     | <b>XRPD</b>             |
|---------------------|-------------------------|
| butanol normal      | Forma del cristal A     |
| etanol              | Forma del cristal B     |
| acetato de etilo    | Forma del cristal A     |
| isopropanol         | Forma del cristal A     |
| hexano              | Forma del cristal A     |
| heptano             | Forma del cristal A     |
| metanol             | Forma del cristal B     |
| cloruro de metileno | Forma del cristal B     |
| terbutilmetiléter   | Forma del cristal A     |
| tolueno             | Forma del cristal A     |
| tetrahidrofurano    | Forma del cristal A     |
| agua                | Formas de cristal A + B |

**TABLA 4**  
**Equilibrio con solvente a 50°C**

|    | Solvente            | XRPD                    |
|----|---------------------|-------------------------|
| 5  | butanol normal      | Forma del cristal A     |
|    | etanol              | Forma del cristal B     |
|    | acetato de etilo    | Forma del cristal A     |
|    | isopropanol         | Forma del cristal A     |
|    | hexano              | Forma del cristal A     |
| 10 | heptano             | Forma del cristal A     |
|    | metanol             | Forma del cristal B     |
|    | cloruro de metileno | Forma del cristal B     |
|    | terbutilmetiléter   | Forma del cristal A     |
|    | tetrahidrofurano    | Forma del cristal A     |
| 15 | tolueno             | Forma del cristal A     |
|    | agua                | Formas de cristal A + B |

**TABLA 5**  
**Equilibrio con solvente a 70°C**

|    | Solvente       | XRPD                |
|----|----------------|---------------------|
| 20 | butanol normal | Forma del cristal A |
|    | etanol         | Forma del cristal B |
|    | isopropanol    | Forma del cristal A |

Estos resultados muestran que la elección del solvente dicta cuál forma de cristal del compuesto de la fórmula I se forma.

**Ejemplo 4**

**Estabilidad de las formas de cristal A y B**

Las muestras del compuesto de la fórmula I en la forma del cristal A, el compuesto de la fórmula I en la forma del cristal B, una mezcla de ambas formas de cristal, y una forma amorfa del compuesto de la fórmula I (obtenida mediante secado por pulverización) se almacenan durante 4 semanas a 80°C bajo diferentes condiciones, y se analizan mediante difracción en polvo de rayos X (XRPD). Los resultados se muestran en la siguiente Tabla 6.

10

**TABLA 6**  
**Estabilidad después de 4 semanas a 80°C**

|    |                       |                |                              |                      |                                        |                      |
|----|-----------------------|----------------|------------------------------|----------------------|----------------------------------------|----------------------|
| 15 | <b>Condiciones</b>    | <b>Sellado</b> | <b>75% h.r.*<br/>abierto</b> | <b>N<sub>2</sub></b> | <b>N<sub>2</sub> +<br/>2%<br/>agua</b> | <b>O<sub>2</sub></b> |
|    | Forma del cristal A   | A              | A                            | A                    | A                                      | A                    |
|    | Forma del cristal B   | B              | A+B                          | B                    | A+B                                    | A+B                  |
|    | Formas de cristal A+B | A+B            | A+B                          | A+B                  | A+B                                    | A+B                  |
| 20 | Forma amorfa          | A              | A                            | A                    | A                                      | A                    |

\* humedad relativa

Estos resultados muestran que la forma del cristal B puede convertirse cuando menos parcialmente en el estado sólido, a la forma del cristal A, cuando se almacena durante 4 semanas 80°C.

25

La forma amorfa también puede convertirse a la forma del cristal A. Esto sugiere que la forma del cristal A es más termodinámicamente estable que la forma del cristal B.

5 **Ejemplo 5**

**Experimentos de calor de la solución**

El calor de la solución de muestras de las formas de cristal A y B del compuesto de la fórmula I se mide a 25°C en acetona. Los resultados se muestran en la siguiente Tabla 7.

10

**TABLA 7**  
**Calor de la solución a 25°C en acetona**

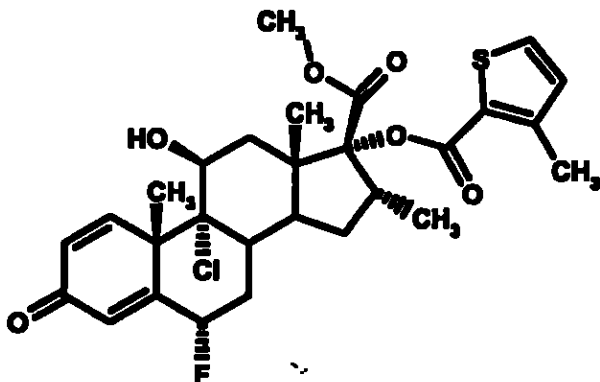
|    | Forma del cristal | Calor de la solución (J/g) |
|----|-------------------|----------------------------|
| 15 | A                 | 29.3                       |
|    | B                 | 17.9                       |

Estos resultados muestran que la forma del cristal A tiene un calor endotérmico de la solución más alto comparándose con la forma del cristal B. Esto indica que la forma del cristal A es más termodinámicamente estable que la forma del cristal B.

25

**REIVINDICACIONES**29  
Ver folio 60

1. Un compuesto de la fórmula I:



en una forma de cristal B que tiene un punto de fusión, mediante Calorimetría de Exploración Diferencial, de aproximadamente 270°C con descomposición simultánea, a una velocidad de calentamiento de 20°C/minuto, y las siguientes líneas de difracción características (2 $\theta$  en grados angulares  $\pm$  0.2°) en el patrón de difracción de rayos X del mismo: 7.2°, 9.3°, 12.0°, 12.8°, 13.1°, 14.5°, 17.4°, 20.4°, 23.2°, y 25.8°.

2. Una composición farmacéutica que comprende, como ingrediente activo, una cantidad efectiva del compuesto de la fórmula I en la forma del cristal A ó B como se define en la reivindicación 1, opcionalmente junto con un vehículo farmacéuticamente aceptable.

3. Una composición de acuerdo con la reivindicación 2, la cual está en una forma inhalable.

4. El uso de un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en la forma del cristal A ó B, para la preparación de

un medicamento para el tratamiento de una enfermedad inflamatoria u obstructiva de las vías respiratorias.

5        5.    Un método para preparar un compuesto de la fórmula I en la forma del cristal A como se define en la reivindicación 1, el cual comprende cristalizar el compuesto de la fórmula I como se define en la reivindicación 1, a partir de una solución del mismo en etanol, metanol o cloruro de metileno.

10       6.    Una forma de cristal del compuesto de la fórmula I, sustancialmente como se describe en la presente con referencia a cualquiera de los ejemplos.

7.    Una forma de cristal del compuesto de la fórmula I, sustancialmente como se describe en la presente con referencia a cualquiera de los dibujos.

15

20

25

PCT

## REQUEST

The undersigned requests that the present international application be processed according to the Patent Cooperation Treaty.

|                                                                                              |             |
|----------------------------------------------------------------------------------------------|-------------|
| For receiving Office use only                                                                |             |
| PCT/US 03/22312                                                                              |             |
| International Application No.                                                                |             |
| 17.07.03                                                                                     | 17 JUL 2003 |
| International Filing Date                                                                    |             |
| PCT INTERNATIONAL APPLICATION RO/US                                                          |             |
| Name of receiving Office and "PCT International Application"                                 |             |
| Applicant's or agent's file reference (if desired) (12 characters maximum) RG/G-32803A/GP4 4 |             |

|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |                                                                                                                                                                                                                                                                             |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Box No. I TITLE OF INVENTION</b><br>NOVEL SALT AND POLYMORPHS OF DESLORATADINE HEMIFUMARATE                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |                                                                                                                                                                                                                                                                             |
| <b>Box No. II APPLICANT</b> <input type="checkbox"/> This person is also inventor                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |                                                                                                                                                                                                                                                                             |
| Name and address: (Family name followed by given name; for a legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country. The country of the address indicated in this Box is the applicant's State (that is, country) of residence if no State of residence is indicated below.)<br><br>GENEVA PHARMACEUTICALS, INC.<br>506 Carnegie Center<br>Suite 400<br>Princeton, New Jersey 08540<br>UNITED STATES OF AMERICA | Telephone No.<br><br>Facsimile No.<br><br>Teleprinter No.<br><br>Applicant's registration No. with the Office                                                                                                                                                               |
| State (that is, country) of nationality:<br>US                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             | State (that is, country) of residence:<br>US                                                                                                                                                                                                                                |
| This person is applicant for the purposes of: <input type="checkbox"/> all designated States <input checked="" type="checkbox"/> all designated States except the United States of America <input type="checkbox"/> the United States of America only <input type="checkbox"/> the States indicated in the Supplemental Box                                                                                                                                |                                                                                                                                                                                                                                                                             |
| <b>Box No. III FURTHER APPLICANT(S) AND/OR (FURTHER) INVENTOR(S)</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |                                                                                                                                                                                                                                                                             |
| Name and address: (Family name followed by given name; for a legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country. The country of the address indicated in this Box is the applicant's State (that is, country) of residence if no State of residence is indicated below.)<br><br>RAY, Anup Kumar<br>285 St. Marks Place<br>Staten Island, NY 10301<br>UNITED STATES OF AMERICA                               | This person is:<br><input type="checkbox"/> applicant only<br><input checked="" type="checkbox"/> applicant and inventor<br><input type="checkbox"/> inventor only (If this check-box is marked, do not fill in below.)<br><br>Applicant's registration No. with the Office |
| State (that is, country) of nationality:<br>India                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          | State (that is, country) of residence:<br>US                                                                                                                                                                                                                                |
| This person is applicant for the purposes of: <input type="checkbox"/> all designated States <input type="checkbox"/> all designated States except the United States of America <input checked="" type="checkbox"/> the United States of America only <input type="checkbox"/> the States indicated in the Supplemental Box                                                                                                                                |                                                                                                                                                                                                                                                                             |
| <input checked="" type="checkbox"/> Further applicants and/or (further) inventors are indicated on a continuation sheet.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |                                                                                                                                                                                                                                                                             |
| <b>Box No. IV AGENT OR COMMON REPRESENTATIVE; OR ADDRESS FOR CORRESPONDENCE</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |                                                                                                                                                                                                                                                                             |
| The person identified below is hereby/has been appointed to act on behalf of the applicant(s) before the competent International Authorities as: <input type="checkbox"/> agent <input type="checkbox"/> common representative                                                                                                                                                                                                                             |                                                                                                                                                                                                                                                                             |
| Name and address: (Family name followed by given name; for a legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country.)<br><br>PFEIFFER, Hesna J., FURMAN, Diane E.,<br>HOXIE, Thomas; KASSEN OFF, Melvyn M.<br>Novartis Corporation<br>Intellectual Property Department<br>One Health Plaza<br>East Hanover, NJ 07936-1080<br>UNITED STATES OF AMERICA                                                           | Telephone No.<br>862-778-7903<br><br>Facsimile No.<br>973-781-8064<br><br>Teleprinter No.<br><br>Agent's registration No. with the Office                                                                                                                                   |
| <input type="checkbox"/> Address for correspondence: Mark this check-box where no agent or common representative is/has been appointed and the space above is used instead to indicate a special address to which correspondence should be sent.                                                                                                                                                                                                           |                                                                                                                                                                                                                                                                             |

If none of the following sub-boxes is used, this sheet should not be included in the request.

Name and address: (Family name followed by given name; for a legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country. The country of the address indicated in this Box is the applicant's State (that is, country) of residence if no State of residence is indicated below.)

PATEL, Hiren V.  
15K Kearny Avenue  
Edison, NJ 08817  
UNITED STATES OF AMERICA

This person is:

- ☐ applicant only  
☒ applicant and inventor  
☐ inventor only (If this check-box is marked, do not fill in below.)

Applicant's registration No. with the Office

State (that is, country) of nationality:  
India

State (that is, country) of residence:  
US

This person is applicant for the purposes of:

☐ all designated States

☐ all designated States except the United States of America

☒ the United States of America only

☐ the States indicated in the Supplemental Box

Name and address: (Family name followed by given name; for a legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country. The country of the address indicated in this Box is the applicant's State (that is, country) of residence if no State of residence is indicated below.)

PATEL, Mahendra R.  
18 Timothy Lane  
East Brunswick, NJ 08816  
UNITED STATES OF AMERICA

This person is:

- ☐ applicant only  
☒ applicant and inventor  
☐ inventor only (If this check-box is marked, do not fill in below.)

Applicant's registration No. with the Office

State (that is, country) of nationality:  
US

State (that is, country) of residence:  
US

This person is applicant for the purposes of:

☐ all designated States

☐ all designated States except the United States of America

☒ the United States of America only

☐ the States indicated in the Supplemental Box

Name and address: (Family name followed by given name; for a legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country. The country of the address indicated in this Box is the applicant's State (that is, country) of residence if no State of residence is indicated below.)

This person is:

- ☐ applicant only  
☐ applicant and inventor  
☐ inventor only (If this check-box is marked, do not fill in below.)

Applicant's registration No. with the Office

State (that is, country) of nationality:

State (that is, country) of residence:

This person is applicant for the purposes of:

☐ all designated States

☐ all designated States except the United States of America

☐ the United States of America only

☐ the States indicated in the Supplemental Box

Name and address: (Family name followed by given name; for a legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country. The country of the address indicated in this Box is the applicant's State (that is, country) of residence if no State of residence is indicated below.)

This person is:

- ☐ applicant only  
☐ applicant and inventor  
☐ inventor only (If this check-box is marked, do not fill in below.)

Applicant's registration No. with the Office

State (that is, country) of nationality:

State (that is, country) of residence:

This person is applicant for the purposes of:

☐ all designated States

☐ all designated States except the United States of America

☐ the United States of America only

☐ the States indicated in the Supplemental Box

☐ Further applicants and/or (further) inventors are indicated on another continuation sheet.

The following designations are hereby made under Rule 4.9(a):

**Regional Patent**

- ☒ **AP** ARIPO Patent: GH Ghana, GM Gambia, KE Kenya, LS Lesotho, MW Malawi, MZ Mozambique, SD Sudan, SL Sierra Leone, SZ Swaziland, TZ United Republic of Tanzania, UG Uganda, ZM Zambia, ZW Zimbabwe, and any other State which is a Contracting State of the Harare Protocol and of the PCT (if other kind of protection or treatment desired, specify on dotted line) .....
- ☒ **EA** Eurasian Patent: AM Armenia, AZ Azerbaijan, BY Belarus, KG Kyrgyzstan, KZ Kazakhstan, MD Republic of Moldova, RU Russian Federation, TJ Tajikistan, TM Turkmenistan, and any other State which is a Contracting State of the Eurasian Patent Convention and of the PCT
- ☒ **EP** European Patent: AT Austria, BE Belgium, BG Bulgaria, CH & LI Switzerland and Liechtenstein, CY Cyprus, CZ Czech Republic, DE Germany, DK Denmark, EE Estonia, ES Spain, FI Finland, FR France, GB United Kingdom, GR Greece, HU Hungary, IE Ireland, IT Italy, LU Luxembourg, MC Monaco, NL Netherlands, PT Portugal, RO Romania, SE Sweden, SI Slovenia, SK Slovakia, TR Turkey, and any other State which is a Contracting State of the European Patent Convention and of the PCT
- ☒ **OA** OAPI Patent: BF Burkina Faso, BJ Benin, CF Central African Republic, CG Congo, CI Côte d'Ivoire, CM Cameroon, GA Gabon, GN Guinea, GQ Equatorial Guinea, GW Guinea-Bissau, ML Mali, MR Mauritania, NE Niger, SN Senegal, TD Chad, TG Togo, and any other State which is a member State of OAPI and a Contracting State of the PCT (if other kind of protection or treatment desired, specify on dotted line) .....

**National Patent (if other kind of protection or treatment desired, specify on dotted line):**

- |                                                                                 |                                                                                        |                                                                               |
|---------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------|
| <input checked="" type="checkbox"/> AE United Arab Emirates .....               | <input checked="" type="checkbox"/> HR Croatia .....                                   | <input checked="" type="checkbox"/> OM Oman .....                             |
| <input checked="" type="checkbox"/> AG Antigua and Barbuda .....                | <input checked="" type="checkbox"/> HU Hungary .....                                   | <input checked="" type="checkbox"/> PG Papua New Guinea .....                 |
| <input checked="" type="checkbox"/> AL Albania .....                            | <input checked="" type="checkbox"/> ID Indonesia .....                                 | <input checked="" type="checkbox"/> PH Philippines .....                      |
| <input checked="" type="checkbox"/> AM Armenia .....                            | <input checked="" type="checkbox"/> IL Israel .....                                    | <input checked="" type="checkbox"/> PL Poland .....                           |
| <input checked="" type="checkbox"/> AT Austria .....                            | <input checked="" type="checkbox"/> IN India .....                                     | <input checked="" type="checkbox"/> PT Portugal .....                         |
| <input checked="" type="checkbox"/> AU Australia .....                          | <input checked="" type="checkbox"/> IS Iceland .....                                   | <input checked="" type="checkbox"/> RO Romania .....                          |
| <input checked="" type="checkbox"/> AZ Azerbaijan .....                         | <input checked="" type="checkbox"/> JP Japan .....                                     | <input checked="" type="checkbox"/> RU Russian Federation .....               |
| <input checked="" type="checkbox"/> BA Bosnia and Herzegovina .....             | <input checked="" type="checkbox"/> KE Kenya .....                                     | <input checked="" type="checkbox"/> SC Seychelles .....                       |
| <input checked="" type="checkbox"/> BB Barbados .....                           | <input checked="" type="checkbox"/> KG Kyrgyzstan .....                                | <input checked="" type="checkbox"/> SD Sudan .....                            |
| <input checked="" type="checkbox"/> BG Bulgaria .....                           | <input checked="" type="checkbox"/> KP Democratic People's Republic of Korea .....     | <input checked="" type="checkbox"/> SE Sweden .....                           |
| <input checked="" type="checkbox"/> BR Brazil .....                             | <input checked="" type="checkbox"/> KR Republic of Korea .....                         | <input checked="" type="checkbox"/> SG Singapore .....                        |
| <input checked="" type="checkbox"/> BY Belarus .....                            | <input checked="" type="checkbox"/> KZ Kazakhstan .....                                | <input checked="" type="checkbox"/> SK Slovakia .....                         |
| <input checked="" type="checkbox"/> BZ Belize .....                             | <input checked="" type="checkbox"/> LC Saint Lucia .....                               | <input checked="" type="checkbox"/> SL Sierra Leone .....                     |
| <input checked="" type="checkbox"/> CA Canada .....                             | <input checked="" type="checkbox"/> LK Sri Lanka .....                                 | <input checked="" type="checkbox"/> SY Syrian Arab Republic .....             |
| <input checked="" type="checkbox"/> CH & LI Switzerland and Liechtenstein ..... | <input checked="" type="checkbox"/> LR Liberia .....                                   | <input checked="" type="checkbox"/> TJ Tajikistan .....                       |
| <input checked="" type="checkbox"/> CN China .....                              | <input checked="" type="checkbox"/> LS Lesotho .....                                   | <input checked="" type="checkbox"/> TM Turkmenistan .....                     |
| <input checked="" type="checkbox"/> CO Colombia .....                           | <input checked="" type="checkbox"/> LT Lithuania .....                                 | <input checked="" type="checkbox"/> TN Tunisia .....                          |
| <input checked="" type="checkbox"/> CR Costa Rica .....                         | <input checked="" type="checkbox"/> LU Luxembourg .....                                | <input checked="" type="checkbox"/> TR Turkey .....                           |
| <input checked="" type="checkbox"/> CU Cuba .....                               | <input checked="" type="checkbox"/> LV Latvia .....                                    | <input checked="" type="checkbox"/> TT Trinidad and Tobago .....              |
| <input checked="" type="checkbox"/> CZ Czech Republic .....                     | <input checked="" type="checkbox"/> MA Morocco .....                                   | <input checked="" type="checkbox"/> TZ United Republic of Tanzania .....      |
| <input checked="" type="checkbox"/> DE Germany .....                            | <input checked="" type="checkbox"/> MD Republic of Moldova .....                       | <input checked="" type="checkbox"/> UA Ukraine .....                          |
| <input checked="" type="checkbox"/> DK Denmark .....                            | <input checked="" type="checkbox"/> MG Madagascar .....                                | <input checked="" type="checkbox"/> UG Uganda .....                           |
| <input checked="" type="checkbox"/> DM Dominica .....                           | <input checked="" type="checkbox"/> MK The former Yugoslav Republic of Macedonia ..... | <input checked="" type="checkbox"/> US United States of America .....         |
| <input checked="" type="checkbox"/> DZ Algeria .....                            | <input checked="" type="checkbox"/> MN Mongolia .....                                  | <input checked="" type="checkbox"/> UZ Uzbekistan .....                       |
| <input checked="" type="checkbox"/> EE Estonia .....                            | <input checked="" type="checkbox"/> MW Malawi .....                                    | <input checked="" type="checkbox"/> VC Saint Vincent and the Grenadines ..... |
| <input checked="" type="checkbox"/> ES Spain .....                              | <input checked="" type="checkbox"/> MX Mexico .....                                    | <input checked="" type="checkbox"/> VN Viet Nam .....                         |
| <input checked="" type="checkbox"/> FI Finland .....                            | <input checked="" type="checkbox"/> MZ Mozambique .....                                | <input checked="" type="checkbox"/> YU Serbia and Montenegro .....            |
| <input checked="" type="checkbox"/> GB United Kingdom .....                     | <input checked="" type="checkbox"/> NI Nicaragua .....                                 | <input checked="" type="checkbox"/> ZA South Africa .....                     |
| <input checked="" type="checkbox"/> GD Grenada .....                            | <input checked="" type="checkbox"/> NO Norway .....                                    | <input checked="" type="checkbox"/> ZM Zambia .....                           |
| <input checked="" type="checkbox"/> GE Georgia .....                            | <input checked="" type="checkbox"/> NZ New Zealand .....                               | <input checked="" type="checkbox"/> ZW Zimbabwe .....                         |
| <input checked="" type="checkbox"/> GH Ghana .....                              |                                                                                        |                                                                               |
| <input checked="" type="checkbox"/> GM Gambia .....                             |                                                                                        |                                                                               |

Check-boxes below reserved for designating States which have become party to the PCT after issuance of this sheet:

☐ ..... ☐ ..... ☐ .....

**Precautionary Designation Statement:** In addition to the designations made above, the applicant also makes under Rule 4.9(b) all other designations which would be permitted under the PCT except any designation(s) indicated in the Supplemental Box as being excluded from the scope of this statement. The applicant declares that those additional designations are subject to confirmation and that any designation which is not confirmed before the expiration of 15 months from the priority date is to be regarded as withdrawn by the applicant at the expiration of that time limit. (Confirmation (including fees) must reach the receiving Office within the 15-month time limit.)

34

Box No. VI

PRIORITY CLAIM

The priority of the following earlier application(s) is hereby claimed:

| Filing date<br>of earlier application<br>(day/month/year) | Number<br>of earlier application | Where earlier application is:                        |                                           |                                                |
|-----------------------------------------------------------|----------------------------------|------------------------------------------------------|-------------------------------------------|------------------------------------------------|
|                                                           |                                  | national application:<br>country or Member<br>of WTO | regional application:*<br>regional Office | international application:<br>receiving Office |
| item (1)<br>05/08/2002 ✓<br>(05 August 2002)              | 60/401,153 ✓                     | US ✓                                                 |                                           |                                                |
| item (2)                                                  |                                  |                                                      |                                           |                                                |
| item (3)                                                  |                                  |                                                      |                                           |                                                |
| item (4)                                                  |                                  |                                                      |                                           |                                                |
| item (5)                                                  |                                  |                                                      |                                           |                                                |

☐ Further priority claims are indicated in the Supplemental Box.

The receiving Office is requested to prepare and transmit to the International Bureau a certified copy of the earlier application(s) (only if the earlier application was filed with the Office which for the purposes of this international application is the receiving Office) identified above as:

☒ all items    ☐ item (1)    ☐ item (2)    ☐ item (3)    ☐ item (4)    ☐ item (5)    ☐ other, see Supplemental Box

\* Where the earlier application is an ARIPO application, indicate at least one country party to the Paris Convention for the Protection of Industrial Property or one Member of the World Trade Organization for which that earlier application was filed (Rule 4.10(b)(II)): . . . .

Box No. VII

INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY

Choice of International Searching Authority (ISA) (If two or more International Searching Authorities are competent to carry out the international search, indicate the Authority chosen; the two-letter code may be used):

ISA / EP .....

Request to use results of earlier search; reference to that search (If an earlier search has been carried out by or requested from the International Searching Authority):

Date (day/month/year)

Number

Country (or regional Office)

Box No. VIII

DECLARATIONS

The following declarations are contained in Boxes Nos. VIII (i) to (v) (mark the applicable check-boxes below and indicate in the right column the number of each type of declaration):

☐ Box No. VIII (i)

Declaration as to the identity of the inventor

:

☐ Box No. VIII (ii)

Declaration as to the applicant's entitlement, as at the international filing date, to apply for and be granted a patent

:

☐ Box No. VIII (iii)

Declaration as to the applicant's entitlement, as at the international filing date, to claim the priority of the earlier application

:

☐ Box No. VIII (iv)

Declaration of inventorship (only for the purposes of the designation of the United States of America)

:

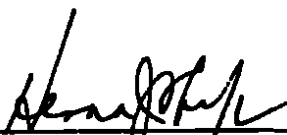
☐ Box No. VIII (v)

Declaration as to non-prejudicial disclosures or exceptions to lack of novelty

:

Number of  
declarations

| Box No. IX CHECK LIST; LANGUAGE OF FILING                                                                                             |      |                                                                                                                                                                                                                               |                        |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------|
| <b>This international application contains:</b>                                                                                       |      | <b>This international application is accompanied by the following item(s) (mark the applicable check-boxes below and indicate in right column the number of each item):</b>                                                   | <b>Number of items</b> |
| <b>(a) In paper form, the following number of sheets:</b>                                                                             |      | 1. <input checked="" type="checkbox"/> fee calculation sheet                                                                                                                                                                  | 1                      |
| request (including declaration sheets)                                                                                                | : 5  | 2. <input type="checkbox"/> original separate power of attorney                                                                                                                                                               | :                      |
| description (excluding sequence listings and/or tables related thereto)                                                               | : 8  | 3. <input type="checkbox"/> original general power of attorney                                                                                                                                                                | :                      |
| claims                                                                                                                                | : 2  | 4. <input type="checkbox"/> copy of general power of attorney; reference number, if any: .....                                                                                                                                | :                      |
| abstract                                                                                                                              | : 1  | 5. <input type="checkbox"/> statement explaining lack of signature                                                                                                                                                            | :                      |
| drawings                                                                                                                              | :    | 6. <input type="checkbox"/> priority document(s) identified in Box No. VI as item(s): .....                                                                                                                                   | :                      |
| Sub-total number of sheets                                                                                                            | : 16 | 7. <input type="checkbox"/> translation of international application into (language): .....                                                                                                                                   | :                      |
| sequence listings                                                                                                                     | :    | 8. <input type="checkbox"/> separate indications concerning deposited microorganism or other biological material                                                                                                              | :                      |
| tables related thereto                                                                                                                | :    | 9. <input type="checkbox"/> sequence listings in computer readable form (indicate type and number of carriers)                                                                                                                | :                      |
| <i>(for both, actual number of sheets if filed in paper form, whether or not also filed in computer readable form; see (c) below)</i> |      | (i) <input type="checkbox"/> copy submitted for the purposes of international search under Rule 13ter only (and not as part of the international application):                                                                | :                      |
| Total number of sheets                                                                                                                | : 16 | (ii) <input type="checkbox"/> (only where check-box (b)(i) or (c)(i) is marked in left column) additional copies including, where applicable, the copy for the purposes of international search under Rule 13ter              | :                      |
| <b>(b) <input type="checkbox"/> only in computer readable form (Section 801(a)(i))</b>                                                |      | (iii) <input type="checkbox"/> together with relevant statement as to the identity of the copy or copies with the sequence listings mentioned in left column                                                                  | :                      |
| (i) <input type="checkbox"/> sequence listings                                                                                        |      | 10. <input type="checkbox"/> tables in computer readable form related to sequence listings (indicate type and number of carriers)                                                                                             | :                      |
| (ii) <input type="checkbox"/> tables related thereto                                                                                  |      | (i) <input type="checkbox"/> copy submitted for the purposes of international search under Section 802(b-quater) only (and not as part of the international application)                                                      | :                      |
| <b>(c) <input type="checkbox"/> also in computer readable form (Section 801(a)(ii))</b>                                               |      | (ii) <input type="checkbox"/> (only where check-box (b)(ii) or (c)(ii) is marked in left column) additional copies including, where applicable, the copy for the purposes of international search under Section 802(b-quater) | :                      |
| (i) <input type="checkbox"/> sequence listings                                                                                        |      | (iii) <input type="checkbox"/> together with relevant statement as to the identity of the copy or copies with the tables mentioned in left column                                                                             | :                      |
| (ii) <input type="checkbox"/> tables related thereto                                                                                  |      | 11. <input type="checkbox"/> other (specify): .....                                                                                                                                                                           | :                      |
| Type and number of carriers (diskette, CD-ROM, CD-R or other) on which are contained the                                              |      |                                                                                                                                                                                                                               |                        |
| <input type="checkbox"/> sequence listings: .....                                                                                     |      |                                                                                                                                                                                                                               |                        |
| <input type="checkbox"/> tables related thereto: .....                                                                                |      |                                                                                                                                                                                                                               |                        |
| <i>(additional copies to be indicated under items 9(ii) and/or 10(ii), in right column)</i>                                           |      |                                                                                                                                                                                                                               |                        |
| Figure of the drawings which should accompany the abstract:                                                                           |      | Language of filing of the international application: English                                                                                                                                                                  |                        |

| Box No. X SIGNATURE OF APPLICANT, AGENT OR COMMON REPRESENTATIVE                                                                                                       |  |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--|
| Next to each signature, indicate the name of the person signing and the capacity in which the person signs (if such capacity is not obvious from reading the request). |  |
|                                                                                     |  |
| Hesna J. Pfeiffer                                                                                                                                                      |  |
| Reg. No. 22 440                                                                                                                                                        |  |

| For receiving Office use only                                                                                                               |                                                                                                  |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 1. Date of actual receipt of the purported international application:                                                                       | 2. Drawings:<br><input type="checkbox"/> received:<br><br><input type="checkbox"/> not received: |
| 3. Corrected date of actual receipt due to later but timely received papers or drawings completing the purported international application: |                                                                                                  |
| 4. Date of timely receipt of the required corrections under PCT Article 11(2):                                                              |                                                                                                  |
| 5. International Searching Authority (if two or more are competent): ISA /                                                                  | 6. <input type="checkbox"/> Transmittal of search copy delayed until search fee is paid          |

| For International Bureau use only                               |
|-----------------------------------------------------------------|
| Date of receipt of the record copy by the International Bureau: |

PCT

## FEE CALCULATION SHEET

Annex to the Request

For receiving Office use only

International Application No.

Date stamp of the receiving Office

Applicant's or agent's  
file reference

RG/G-32603A/GPI

Applicant

## CALCULATION OF PRESCRIBED FEES

1. TRANSMITTAL FEE . . . . . 240.00 [T]

2. SEARCH FEE . . . . . 1020.00 [S]

International search to be carried out by

EP

(If two or more International Searching Authorities are competent to carry out the international search, indicate the name of the Authority which is chosen to carry out the international search.)

3. INTERNATIONAL FEE

Basic Fee

Where items (b) and/or (c) of Box No. IX apply, enter Sub-total number of sheets } 16

Where items (b) and (c) of Box No. IX do not apply, enter Total number of sheets

[b1] first 30 sheets . . . . . 476.00 [b1]

[b2] 0 x 12 = [b2]  
number of sheets in excess of 30 fee per sheet

[b3] additional component (only if sequence listings and/or tables related thereto are filed in computer readable form under Section 801(a)(i), or both in that form and on paper, under Section 801(a)(ii)):

400 x = [b3]  
fee per sheet

Add amounts entered at b1, b2 and b3 and enter total at B . . . . . 476.00 [B]

Designation Fees

The international application contains 97 designations.

5 x 104 = 520.00 [D]  
number of designation fees payable (maximum 5) amount of designation fee

Add amounts entered at B and D and enter total at I . . . . . 996.00 [I]

(Applicants from certain States are entitled to a reduction of 75% of the international fee. Where the applicant is (or all applicants are) so entitled, the total to be entered at I is 25% of the sum of the amounts entered at B and D.)

4. FEE FOR PRIORITY DOCUMENT (if applicable) . . . . . 20.00 [P]

5. TOTAL FEES PAYABLE . . . . . 2276.00

Add amounts entered at T, S, I and P, and enter total in the TOTAL box

TOTAL

☐ The designation fees are not paid at this time.

## MODE OF PAYMENT

☒ authorization to charge  
deposit account (see below)☐ postal money order☐ cash☐ coupons☐ cheque☐ bank draft☐ revenue stamps☐ other (specify):

## AUTHORIZATION TO CHARGE (OR CREDIT) DEPOSIT ACCOUNT

(This mode of payment may not be available at all receiving Offices)

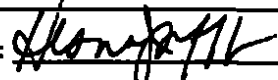
☒ Authorization to charge the total fees indicated above.☒ (This check-box may be marked only if the conditions for deposit accounts of the receiving Office so permit) Authorization to charge any deficiency or credit any overpayment in the total fees indicated above.☒ Authorization to charge the fee for priority document.

Receiving Office: RO/ US

Deposit Account No.: 19-0134

Date: 17 July 2003

Name: Hesna J. Pfeiffer

Signature: 

FILING BY "EXPRESS MAIL" UNDER 37 CFR 1.10

EL 997 256 09905  
Express Mail Label Number2/11/2004  
Date of Deposit

## IN THE UNITED STATES PATENT AND TRADEMARK OFFICE

IN RE APPLICATION OF  
SANDOZ INC.

ANUP KUMAR RAY, and

HIREN V. PATEL, and

MAHENDRA R. PATEL

APPLICATION NO: PCT/US03/22312

FILED: JULY 17, 2003

FOR: NOVEL SALT AND POLYMORPHS OF DESLORATADINE  
HEMIFUMARATEMail Stop PCT  
Commissioner for Patents  
PO Box 1450  
Alexandria, VA 22313-1450DEMAND

Sir:

Attached is the Demand for this application along with a copy of the "Certificate of Name Change".

Respectfully submitted,

Novartis  
Corporate Intellectual Property  
One Health Plaza, Building 430  
East Hanover, NJ 07936-1080  
John D. Thallemer  
Attorney for Applicants  
Reg. No. 34,940  
(862) 778-7945

Date: 2/11/04

(12) SOLICITUD INTERNACIONAL PUBLICADA DE ACUERDO CON EL TRATADO DE COOPERACION  
EN MATERIA DE PATENTES (TCP)  
OMPI

|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |                                                                                                                                                                           |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| (19) Organización Mundial de la Propiedad Intelectual<br>Oficina Internacional                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                | TCP                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             | (10) Número de la Publicación Internacional:<br>WO 2004/012738 A1                                                                                                         |
| (43) Fecha de la Publicación Internacional:<br>12 de Febrero de 2004 (12.02.2004)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |                                                                                                                                                                           |
| (31) Clasificación de Patente Internacional <sup>7</sup> : A61K 31/4545,<br>C07D 401/04 // (C07D 401/04, 221:00, 211:00)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 | (74) Agentes: PFEIFFER, Heena, J. y colaboradores;<br>Novartis Corporation, Departamento de Propiedad Intelectual,<br>One Health Plaza, East Hanover, NJ 07936-1080 (US). |
| (21) Número de Solicitud Internacional:<br>PCT/US2003/022312                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  | (81) Estados (Países) Designados (nacionales):<br>AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ,<br>CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EE, ES,<br>FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE,<br>KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD,<br>MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NI, NO, NZ, OM, PH, PL, PT,<br>RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SY, TJ, TM, TN, TR, TT,<br>TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW. |                                                                                                                                                                           |
| (22) Fecha de Presentación Internacional:<br>17 de Julio de 2003 (17.07.2003)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 | (84) Estados (Países) Designados (regionales):<br>Patente ARIPO (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ,<br>UG, ZM, ZW), Patente Eursiática (AM, AZ, BY, KG, KZ,<br>MD, RU, TJ, TM), Patente Europea (AT, BE, BG, CH, CY,<br>CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IT, LU, MC,<br>NL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), Patente OAPI (BF, BJ, CF, CG,<br>CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TO).                                          |                                                                                                                                                                           |
| (25) Idioma de Presentación: Inglés                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           | Publicada:<br>- con reporte de búsqueda internacional.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |                                                                                                                                                                           |
| (26) Idioma de Publicación: Inglés                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            | Para los códigos de dos letras y otras abreviaturas, refiérase a las<br>"Notas de Lineamiento sobre Códigos y Abreviaturas" que aparecen<br>al principio de cada publicación regular de la Gaceta del TCP.                                                                                                                                                                                                                                      |                                                                                                                                                                           |
| (38) Información de Prioridad:<br>60401.153 5 de agosto de 2002 (05.08.2002) US                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |                                                                                                                                                                           |
| (71) Solicitante (para todos los Estados (Países) designados excepto<br>US): GENEVA PHARMACEUTICALS, INC. [US/US]; 506<br>Carnegie Center, Suite 400, Princeton, NJ 08540 (US).                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |                                                                                                                                                                           |
| (72) Inventores; e                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |                                                                                                                                                                           |
| (75) Inventores/Solicitantes (para US solamente): RAY, Anup,<br>Kumar [IN/US]; 285 St. Marks Place, Staten Island, NY 10301<br>(US). PATEL, Hirsh V. [IN/US]; 15K Kenny Avenue, Edison,<br>NJ 08817 (US). PATEL, Mahendra R. [US/US]; 18 Timothy<br>Lane, East Brunswick, NJ 08816 (US).                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |                                                                                                                                                                           |
| (54) Título: SAL NOVEDOSA Y POLIMORFOS DE HEMIFUMARATO DE DESLORATADINA                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |                                                                                                                                                                           |
| (57) Resumen:<br><p>Esta invención proporciona un proceso para la preparación de novedosas sales de hemifumarato polimórfico de la 8-cloro-6,11-dihidro-11-(4-piperidilideno)-5H-benzo[5,6]-ciclohepta[1,2-b]piridina, denominada posteriormente en la presente como "desloratadina". Estas formas de sales polimórfica muestran una solubilidad mucho más alta en agua, y también en solventes orgánicos próticos, comparándose con la desloratadina progenitora. Comprendiendo el proceso para preparar las formas polimórficas: a) mezclar la solución etanólica de desloratadina y ácido fumárico a una temperatura de aproximadamente 55°C a 70°C, agitando durante 30 a 45 minutos después de mezclar, y posteriormente, filtrar el sólido preparado en una condición caliente, para dar la forma polimórfica 2 que tiene una DSC de 232°C ± 2°C; ó b) mezclar la solución etanólica de desloratadina y ácido fumárico a una temperatura de aproximadamente 15°C hasta la temperatura ambiente (25°C), agitar a esta temperatura durante 30 a 45 minutos, y luego filtrar a temperatura ambiente, para dar la forma polimórfica 1 que tiene una DSC de 224°C ± 2°C.</p> |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |                                                                                                                                                                           |

(12) INTERNATIONAL APPLICATION PUBLISHED UNDER THE PATENT COOPERATION TREATY (PCT)

(19) World Intellectual Property  
Organization  
International Bureau



(43) International Publication Date  
12 February 2004 (12.02.2004)

PCT

(10) International Publication Number  
WO 2004/012738 A1

- (51) International Patent Classification<sup>7</sup>: A61K 31/4545, C07D 401/04 // (C07D 401/04, 221:00, 211:00)

(21) International Application Number: PCT/US2003/022312

(22) International Filing Date: 17 July 2003 (17.07.2003)

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data: 60/401,153 5 August 2002 (05.08.2002) US

(71) Applicant (for all designated States except US): GENEVA PHARMACEUTICALS, INC. [US/US]; 506 Carnegie Center, Suite 400, Princeton, NJ 08540 (US).

(72) Inventors; and

(73) Inventors/Applicants (for US only): RAY, Anup, Kumar [IN/US]; 285 St. Marks Place, Staten Island, NY 10301 (US). PATEL, Hiren V. [IN/US]; 15K Kearny Avenue, Edison, NJ 08817 (US). PATEL, Mahendra R. [US/US]; 18 Timothy Lane, East Brunswick, NJ 08816 (US).
- (74) Agents: PFEDFFER, Hesna, J. et al.; Novartis Corporation, Intellectual Property Department, One Health Plaza, East Hanover, NJ 07936-1080 (US).

(81) Designated States (national): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

(84) Designated States (regional): ARIPO patent (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW). Eurasian patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM). European patent (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IT, LU, MC, NL, PT, RO, SE, SI, SK, TR). OAPI patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Published:  
— with international search report

For two-letter codes and other abbreviations, refer to the "Guidance Notes on Codes and Abbreviations" appearing at the beginning of each regular issue of the PCT Gazette.

WO 2004/012738 A1

(54) Title: NOVEL SALT AND POLYMORPHS OF DESLORATADINE HEMIFUMARATE

(57) Abstract: This invention provides a process of preparation of novel polymorphic hemifumarate salts of 8-chloro-6,11-dihydro-11-(4-piperidylidene)-5H-benzo[5,6]-cyclohepta[1,2-b]pyridine, hereinafter called "desloratadine". These polymorphic salt forms show much higher solubility in water and also in protic organic solvents compare to the parent desloratadine. The process of preparing the polymorphic forms comprising: a) mixing the ethanolic solution of desloratadine and fumaric acid at a temperature of from about 55°C to 70°C, and stirring for 30 to 45 minutes after mixing, and thereafter filtering the solid thereby prepared in hot condition; to yield the polymorphic form 2 having a DSC of 232°C ± 2°C; or b) mixing the ethanolic solution of desloratadine and fumaric acid at a temperature of from about 15°C to room temperature (25°C) and stirring at this temperature for 30 to 45 minutes, then filtering at room temperature; to yield the polymorphic form 1 having a DSC of 224°C ± 2°C.

40

The demand must be filed directly with the competent International Preliminary Examining Authority or, if two or more Authorities are competent, with the one chosen by the applicant. The full name or two-letter code of that Authority may be indicated by the applicant on the line below:

IPEA/ US

# PCT

## CHAPTER II

### DEMAND

under Article 31 of the Patent Cooperation Treaty:

The undersigned requests that the international application specified below be the subject of international preliminary examination according to the Patent Cooperation Treaty.

For International Preliminary Examining Authority use only

|                                                                                                                                                                                                                                                                      |                                                                          |                                                                           |  |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------|--|
| Identification of IPEA                                                                                                                                                                                                                                               |                                                                          | Date of receipt of DEMAND                                                 |  |
| <b>Box No. I IDENTIFICATION OF THE INTERNATIONAL APPLICATION</b>                                                                                                                                                                                                     |                                                                          | Applicant's or agent's file reference<br>G-32603A/GPI                     |  |
| International application No.<br>PCT/US03/22312                                                                                                                                                                                                                      | International filing date (day/month/year)<br>17 July 2003<br>17/07/2003 | (Earliest) Priority date (day/month/year)<br>05 August 2002<br>05/08/2002 |  |
| Title of invention<br>NOVEL SALT AND POLYMORPHS OF DESLORATADINE HEMIFUMARATE                                                                                                                                                                                        |                                                                          |                                                                           |  |
| <b>Box No. II APPLICANT(S)</b>                                                                                                                                                                                                                                       |                                                                          |                                                                           |  |
| Name and address: (Family name followed by given name; for a legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country.)<br>SANDOZ INC.<br>506 Carnegie Center, Suite 400<br>Princeton, NJ 08540<br>UNITED STATES OF AMERICA |                                                                          | Telephone No.<br>(303) 466-2400                                           |  |
|                                                                                                                                                                                                                                                                      |                                                                          | Facsimile No.<br>(720) 887-3928                                           |  |
|                                                                                                                                                                                                                                                                      |                                                                          | Teleprinter No.                                                           |  |
|                                                                                                                                                                                                                                                                      |                                                                          | Applicant's registration No. with the Office                              |  |
| State (that is, country) of nationality:<br>US                                                                                                                                                                                                                       |                                                                          | State (that is, country) of residence:<br>US                              |  |
| Name and address: (Family name followed by given name; for a legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country.)<br>RAY, Anup Kumar<br>215 Aspen Knolls Way<br>Staten Island, NY 10312<br>UNITED STATES OF AMERICA   |                                                                          |                                                                           |  |
| State (that is, country) of nationality:<br>IN                                                                                                                                                                                                                       |                                                                          | State (that is, country) of residence:<br>US                              |  |
| Name and address: (Family name followed by given name; for a legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country.)<br>PATEL, Hiren Kumar V.<br>9 Wadsworth Lane<br>Fords, NJ 08863<br>UNITED STATES OF AMERICA         |                                                                          |                                                                           |  |
| State (that is, country) of nationality:<br>US                                                                                                                                                                                                                       |                                                                          | State (that is, country) of residence:<br>US                              |  |
| <input checked="" type="checkbox"/> Further applicants are indicated on a continuation sheet.                                                                                                                                                                        |                                                                          |                                                                           |  |

Continuation of Box No. II APPLICANT(S)

If none of the following sub-boxes is used, this sheet should not be included in the demand.

Name and address: (Family name followed by given name; for a legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country.)

PATEL, Mahendra R.  
18 Timothy Lane  
East Brunswick, NJ 08816  
UNITED STATES OF AMERICA

State (that is, country) of nationality:  
US

State (that is, country) of residence:  
US

Name and address: (Family name followed by given name; for a legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country.)

State (that is, country) of nationality:

State (that is, country) of residence:

Name and address: (Family name followed by given name; for a legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country.)

State (that is, country) of nationality:

State (that is, country) of residence:

Name and address: (Family name followed by given name; for a legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country.)

State (that is, country) of nationality:

State (that is, country) of residence:

☐ Further applicants are indicated on another continuation sheet.

**Box No. III AGENT OR COMMON REPRESENTATIVE; OR ADDRESS FOR CORRESPONDENCE**The following person is ☒ agent ☐ common representativeand ☒ has been appointed earlier and represents the applicant(s) also for international preliminary examination.☐ is hereby appointed and any earlier appointment of (an) agent(s)/common representative is hereby revoked.☐ is hereby appointed, specifically for the procedure before the International Preliminary Examining Authority, in addition to the agent(s)/common representative appointed earlier.Name and address: *(Family name followed by given name; for a legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country.)*THALLEMER, John D.; FURMAN, Diane E.;  
HOXIE, Thomas; and KASSENOFF, Melvyn M.  
NOVARTIS  
Corporate Intellectual Property  
One Health Plaza, Bldg. 430/2  
East Hanover, NJ 07936-1080  
UNITED STATES OF AMERICA

Telephone No.

(862) 778-7945

Facsimile No.

(973) 781-8064

Teleprinter No.

Agent's registration No. with the Office

34,940

☐ Address for correspondence: Mark this check-box where no agent or common representative is/has been appointed and the space above is used instead to indicate a special address to which correspondence should be sent.**Box No. IV BASIS FOR INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION****Statement concerning amendments:\***

1. The applicant wishes the international preliminary examination to start on the basis of:

☒ the international application as originally filedthe description ☐ as originally filed☐ as amended under Article 34the claims ☐ as originally filed☐ as amended under Article 19 (together with any accompanying statement)☐ as amended under Article 34the drawings ☐ as originally filed☐ as amended under Article 342. ☐ The applicant wishes any amendment to the claims under Article 19 to be considered as reversed.3. ☐ The applicant wishes the start of the international preliminary examination to be postponed until the expiration of the applicable time limit under Rule 69.1(d).4. ☐ The applicant expressly wishes the international preliminary examination to start earlier than at the expiration of the applicable time limit under Rule 54bis.1(a).

\* Where no check-box is marked, international preliminary examination will start on the basis of the international application as originally filed or, where a copy of amendments to the claims under Article 19 and/or amendments of the international application under Article 34 are received by the International Preliminary Examining Authority before it has begun to draw up a written opinion or the international preliminary examination report, as so amended.

Language for the purposes of international preliminary examination: **ENGLISH**☒ which is the language in which the international application was filed.☐ which is the language of a translation furnished for the purposes of international search.☐ which is the language of publication of the international application.☐ which is the language of the translation (to be) furnished for the purposes of international preliminary examination.**Box No. V ELECTION OF STATES**

The filing of this demand constitutes the election of all Contracting States which are designated and are bound by Chapter II of the PCT.

## Box No. VI CHECK LIST

The demand is accompanied by the following elements, in the language referred to in Box No. IV, for the purposes of international preliminary examination:

- |                                                                          |   |        |
|--------------------------------------------------------------------------|---|--------|
| 1. translation of international application                              | : | sheets |
| 2. amendments under Article 34                                           | : | sheets |
| 3. copy (or, where required, translation) of amendments under Article 19 | : | sheets |
| 4. copy (or, where required, translation) of statement under Article 19  | : | sheets |
| 5. letter                                                                | : | sheets |
| 6. other (specify)                                                       | : | sheets |

For International Preliminary Examining Authority use only  
received not received

- |                          |                          |
|--------------------------|--------------------------|
| <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |

The demand is also accompanied by the item(s) marked below:

- |                                                                                          |                                                                                            |
|------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------|
| 1. <input checked="" type="checkbox"/> fee calculation sheet                             | 5. <input type="checkbox"/> statement explaining lack of signature                         |
| 2. <input type="checkbox"/> original separate power of attorney                          | 6. <input type="checkbox"/> sequence listing in computer readable form                     |
| 3. <input type="checkbox"/> original general power of attorney                           | 7. <input type="checkbox"/> tables in computer readable form related to a sequence listing |
| 4. <input type="checkbox"/> copy of general power of attorney; reference number, if any: | 8. <input checked="" type="checkbox"/> other (specify): POSTCARD                           |

## Box No. VII SIGNATURE OF APPLICANT, AGENT OR COMMON REPRESENTATIVE

Next to each signature, indicate the name of the person signing and the capacity in which the person signs (if such capacity is not obvious from reading the demand).

  
THALLEMER, John D.  
Agent for All Applicants

## For International Preliminary Examining Authority use only

1. Date of actual receipt of DEMAND:

2. Adjusted date of receipt of demand due to CORRECTIONS under Rule 60.1(b):

3. ☐ The date of receipt of the demand is AFTER the expiration of 19 months from the priority date and item 4 or 5, below, does not apply.

☐ The applicant has been informed accordingly.

4. ☐ The date of receipt of the demand is WITHIN the time limit of 19 months from the priority date as extended by virtue of Rule 80.5.

5. ☐ Although the date of receipt of the demand is after the expiration of 19 months from the priority date, the delay in arrival is EXCUSED pursuant to Rule 82.

6. ☐ The date of receipt of the demand is AFTER the expiration of the time limit under Rule 54bis.1(a) and item 7 or 8, below, does not apply.

7. ☐ The date of receipt of the demand is WITHIN the time limit under Rule 54bis.1(a) as extended by virtue of Rule 80.5.

8. ☐ Although the date of receipt of the demand is after the expiration of the time limit under Rule 54bis.1(a), the delay in arrival is EXCUSED pursuant to Rule 82.

## For International Bureau use only

Demand received from IPEA on:

## PCT

## FEE CALCULATION SHEET

Annex to the Demand

|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |                                                                                                                                                                        |                                                                                                       |                               |                                 |                                         |                                             |                                  |                                     |                                           |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------|---------------------------------|-----------------------------------------|---------------------------------------------|----------------------------------|-------------------------------------|-------------------------------------------|
| International application No. <b>PCT/US03/22312</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              | For International Preliminary Examining Authority use only                                                                                                             |                                                                                                       |                               |                                 |                                         |                                             |                                  |                                     |                                           |
| Applicant's or agent's file reference <b>G-32603A/GPI</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        | Date stamp of the IPEA                                                                                                                                                 |                                                                                                       |                               |                                 |                                         |                                             |                                  |                                     |                                           |
| Applicant<br><b>SANDOZ INC.</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |                                                                                                                                                                        |                                                                                                       |                               |                                 |                                         |                                             |                                  |                                     |                                           |
| <b>CALCULATION OF PRESCRIBED FEES</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |                                                                                                                                                                        |                                                                                                       |                               |                                 |                                         |                                             |                                  |                                     |                                           |
| 1. Preliminary examination fee .....                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             | <b>750.00</b> <span style="border: 1px solid black; padding: 0 5px;">P</span>                                                                                          |                                                                                                       |                               |                                 |                                         |                                             |                                  |                                     |                                           |
| 2. Handling fee ( <i>Applicants from certain States are entitled to a reduction of 75% of the handling fee. Where the applicant is (or all applicants are) so entitled, the amount to be entered at H is 25% of the handling fee.</i> ) .....                                                                                                                                                                                                                                                                                    | <b>148.00</b> <span style="border: 1px solid black; padding: 0 5px;">H</span>                                                                                          |                                                                                                       |                               |                                 |                                         |                                             |                                  |                                     |                                           |
| 3. Total of prescribed fees<br>Add the amounts entered at P and H<br>and enter total in the TOTAL box .....                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      | <div style="border: 1px solid black; padding: 5px; display: inline-block;"> <b>898.00</b> </div>                                                                       |                                                                                                       |                               |                                 |                                         |                                             |                                  |                                     |                                           |
| <div style="border: 1px solid black; padding: 2px 10px;">TOTAL</div>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |                                                                                                                                                                        |                                                                                                       |                               |                                 |                                         |                                             |                                  |                                     |                                           |
| <b>MODE OF PAYMENT</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |                                                                                                                                                                        |                                                                                                       |                               |                                 |                                         |                                             |                                  |                                     |                                           |
| <table style="width: 100%;"> <tr> <td><input checked="" type="checkbox"/> authorization to charge deposit account with the IPEA (see below)</td> <td><input type="checkbox"/> cash</td> </tr> <tr> <td><input type="checkbox"/> cheque</td> <td><input type="checkbox"/> revenue stamps</td> </tr> <tr> <td><input type="checkbox"/> postal money order</td> <td><input type="checkbox"/> coupons</td> </tr> <tr> <td><input type="checkbox"/> bank draft</td> <td><input type="checkbox"/> other (specify):</td> </tr> </table> |                                                                                                                                                                        | <input checked="" type="checkbox"/> authorization to charge deposit account with the IPEA (see below) | <input type="checkbox"/> cash | <input type="checkbox"/> cheque | <input type="checkbox"/> revenue stamps | <input type="checkbox"/> postal money order | <input type="checkbox"/> coupons | <input type="checkbox"/> bank draft | <input type="checkbox"/> other (specify): |
| <input checked="" type="checkbox"/> authorization to charge deposit account with the IPEA (see below)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            | <input type="checkbox"/> cash                                                                                                                                          |                                                                                                       |                               |                                 |                                         |                                             |                                  |                                     |                                           |
| <input type="checkbox"/> cheque                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  | <input type="checkbox"/> revenue stamps                                                                                                                                |                                                                                                       |                               |                                 |                                         |                                             |                                  |                                     |                                           |
| <input type="checkbox"/> postal money order                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      | <input type="checkbox"/> coupons                                                                                                                                       |                                                                                                       |                               |                                 |                                         |                                             |                                  |                                     |                                           |
| <input type="checkbox"/> bank draft                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              | <input type="checkbox"/> other (specify):                                                                                                                              |                                                                                                       |                               |                                 |                                         |                                             |                                  |                                     |                                           |
| <b>AUTHORIZATION TO CHARGE (OR CREDIT) DEPOSIT ACCOUNT</b><br><i>(This mode of payment may not be available at all IPEAs)</i>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |                                                                                                                                                                        |                                                                                                       |                               |                                 |                                         |                                             |                                  |                                     |                                           |
| <input checked="" type="checkbox"/> Authorization to charge the total fees indicated above.<br><br><input checked="" type="checkbox"/> <i>(This check-box may be marked only if the conditions for deposit accounts of the IPEA so permit) Authorization to charge any deficiency or credit any overpayment in the total fees indicated above.</i>                                                                                                                                                                               | IPEA/ <u>US</u><br>Deposit Account No.: <u>19-0134</u><br>Date: <u>2/9/2004</u><br>Name: <u>John D. Thellemer, Reg. No. 34,940</u><br>Signature: <u>John Thellemer</u> |                                                                                                       |                               |                                 |                                         |                                             |                                  |                                     |                                           |

45



# STATE OF COLORADO

## DEPARTMENT OF STATE CERTIFICATE

I, DONETTA DAVIDSON, SECRETARY OF STATE OF THE STATE OF  
COLORADO HEREBY CERTIFY THAT ACCORDING TO THE RECORDS OF  
THIS OFFICE, ARTICLES OF AMENDMENT WERE FILED ON OCTOBER 23,  
2003, WITH A DELAYED EFFECTIVE DATE OF DECEMBER 1, 2003,  
CHANGING THE CORPORATE NAME OF

GENEVA PHARMACEUTICALS INC.  
(COLORADO CORPORATION)

TO

SANDOZ INC.

Dated: December 08, 2003

*Donetta Davidson*

SECRETARY OF STATE

## 46

# PCT

**(PCT Rule 44.1)**

**GENEVA PHARMACEUTICALS, INC.**

- Within 20 months from the priority date, the applicant must perform the prescribed acts for entry into the national phase before all designated Offices which have not been elected in the demand or in a later election within 19 months from the priority date or could not be elected because they are not bound by Chapter II.**

DOCKETED FOR: Jan. 28 2014

## NOTES TO FORM PCT/ISA/220

These Notes are intended to give the basic instructions concerning the filing of amendments under article 19. The Notes are based on the requirements of the Patent Cooperation Treaty, the Regulations and the Administrative Instructions under that Treaty. In case of discrepancy between these Notes and those requirements, the latter are applicable. For more detailed information, see also the PCT Applicant's Guide, a publication of WIPO.

In these Notes, "Article", "Rule", and "Section" refer to the provisions of the PCT, the PCT Regulations and the PCT Administrative Instructions respectively.

### INSTRUCTIONS CONCERNING AMENDMENTS UNDER ARTICLE 19

The applicant has, after having received the international search report, one opportunity to amend the claims of the international application. It should however be emphasized that, since all parts of the international application (claims, description and drawings) may be amended during the international preliminary examination procedure, there is usually no need to file amendments of the claims under Article 19 except where, e.g. the applicant wants the letter to be published for the purposes of provisional protection or has another reason for amending the claims before international publication. Furthermore, it should be emphasized that provisional protection is available in some States only.

#### What parts of the international application may be amended?

Under Article 19, only the claims may be amended.

During the international phase, the claims may also be amended (or further amended) under Article 34 before the International Preliminary Examining Authority. The description and drawings may only be amended under Article 34 before the International Examining Authority.

Upon entry into the national phase, all parts of the international application may be amended under Article 28 or, where applicable, Article 41.

#### When?

Within 2 months from the date of transmittal of the international search report or 18 months from the priority date, whichever time limit expires later. It should be noted, however, that the amendments will be considered as having been received on time if they are received by the International Bureau after the expiration of the applicable time limit but before the completion of the technical preparations for international publication (Rule 46.1).

#### Where not to file the amendments?

The amendments may only be filed with the International Bureau and not with the receiving Office or the International Searching Authority (Rule 46.2).

Where a demand for international preliminary examination has been filed, see below.

#### How?

Either by cancelling one or more entire claims, by adding one or more new claims or by amending the text of one or more of the claims as filed.

A replacement sheet must be submitted for each sheet of the claims which, on account of an amendment or amendments, differs from the sheet originally filed.

All the claims appearing on a replacement sheet must be numbered in Arabic numerals. Where a claim is cancelled, no renumbering of the other claims is required. In all cases where claims are renumbered, they must be renumbered consecutively (Administrative Instructions, Section 205(b)).

The amendments must be made in the language in which the international application is to be published.

#### What documents must/may accompany the amendments?

Letter (Section 205(b)):

The amendments must be submitted with a letter.

The letter will not be published with the international application and the amended claims. It should not be confused with the "Statement under Article 19(1)" (see below, under "Statement under Article 19(1)").

The letter must be in English or French, at the choice of the applicant. However, if the language of the international application is English, the letter must be in English; if the language of the international application is French, the letter must be in French.

44

## NOTES TO FORM PCT/ISA/220 (continued)

The letter must indicate the differences between the claims as filed and the claims as amended. It must, in particular, indicate, in connection with each claim appearing in the international application (it being understood that identical indications concerning several claims may be grouped), whether

- (i) the claim is unchanged;
- (ii) the claim is cancelled;
- (iii) the claim is new;
- (iv) the claim replaces one or more claims as filed;
- (v) the claim is the result of the division of a claim as filed.

The following examples illustrate the manner in which amendments must be explained in the accompanying letter:

1. [Where originally there were 48 claims and after amendment of some claims there are 51]:  
"Claims 1 to 29, 31, 32, 34, 35, 37 to 48 replaced by amended claims bearing the same numbers; claims 30, 33 and 36 unchanged; new claims 49 to 51 added."
2. [Where originally there were 15 claims and after amendment of all claims there are 11]:  
"Claims 1 to 15 replaced by amended claims 1 to 11."
3. [Where originally there were 14 claims and the amendments consist in cancelling some claims and in adding new claims]:  
"Claims 1 to 6 and 14 unchanged; claims 7 to 13 cancelled; new claims 15, 16 and 17 added." or  
"Claims 7 to 13 cancelled; new claims 15, 16 and 17 added; all other claims unchanged."
4. [Where various kinds of amendments are made]:  
"Claims 1-10 unchanged; claims 11 to 13, 18 and 19 cancelled; claims 14, 15 and 16 replaced by amended claim 14; claim 17 subdivided into amended claims 15, 16 and 17; new claims 20 and 21 added."

### "Statement under article 19(1)" (Rule 46.4)

The amendments may be accompanied by a statement explaining the amendments and indicating any impact that such amendments might have on the description and the drawings (which cannot be amended under Article 19(1)).

The statement will be published with the international application and the amended claims.

It must be in the language in which the international application is to be published.

It must be brief, not exceeding 500 words if in English or if translated into English.

It should not be confused with and does not replace the letter indicating the differences between the claims as filed and as amended. It must be filed on a separate sheet and must be identified as such by a heading, preferably by using the words "Statement under Article 19(1)."

It may not contain any disparaging comments on the international search report or the relevance of citations contained in that report. Reference to citations, relevant to a given claim, contained in the international search report may be made only in connection with an amendment of that claim.

### Consequence if a demand for international preliminary examination has already been filed

If, at the time of filing any amendments under Article 19, a demand for international preliminary examination has already been submitted, the applicant must preferably, at the same time of filing the amendments with the International Bureau, also file a copy of such amendments with the International Preliminary Examining Authority (see Rule 62.2(a), first sentence).

### Consequence with regard to translation of the international application for entry into the national phase

The applicant's attention is drawn to the fact that, where upon entry into the national phase, a translation of the claims as amended under Article 19 may have to be furnished to the designated/elected Offices, instead of, or in addition to, the translation of the claims as filed.

For further details on the requirements of each designated/elected Office, see Volume II of the PCT Applicant's Guide.

## PCT

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

(PCT Article 18 and Rules 43 and 44)

|                                                       |                                                                                                                                                         |                                                         |
|-------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------|
| Applicant's or agent's file reference<br>RG/G-32603A/ | <b>FOR FURTHER ACTION</b> see Notification of Transmittal of International Search Report (Form PCT/ISA/220) as well as, where applicable, item 5 below. |                                                         |
| International application No.<br>PCT/US 03/ 22312     | International filing date (day/month/year)<br>17/07/2003                                                                                                | (Earliest) Priority Date (day/month/year)<br>05/08/2002 |
| Applicant<br><br>GENEVA PHARMACEUTICALS, INC.         |                                                                                                                                                         |                                                         |

This International Search Report has been prepared by this International Searching Authority and is transmitted to the applicant according to Article 18. A copy is being transmitted to the International Bureau.

This International Search Report consists of a total of 6 sheets.

☒ It is also accompanied by a copy of each prior art document cited in this report.

## 1. Basis of the report

- a. With regard to the language, the international search was carried out on the basis of the international application in the language in which it was filed, unless otherwise indicated under this item.

☐ the international search was carried out on the basis of a translation of the international application furnished to this Authority (Rule 23.1(b)).

- b. With regard to any nucleotide and/or amino acid sequence disclosed in the international application, the international search was carried out on the basis of the sequence listing:

☐ contained in the international application in written form.

☐ filed together with the international application in computer readable form.

☐ furnished subsequently to this Authority in written form.

☐ furnished subsequently to this Authority in computer readable form.

☐ the statement that the subsequently furnished written sequence listing does not go beyond the disclosure in the international application as filed has been furnished.

☐ the statement that the information recorded in computer readable form is identical to the written sequence listing has been furnished

2. ☒ Certain claims were found unsearchable (See Box I).

3. ☐ Unity of invention is lacking (see Box II).

## 4. With regard to the title,

☒ the text is approved as submitted by the applicant.

☐ the text has been established by this Authority to read as follows:

## 5. With regard to the abstract,

☒ the text is approved as submitted by the applicant.

☐ the text has been established, according to Rule 38.2(b), by this Authority as it appears in Box III. The applicant may, within one month from the date of mailing of this international search report, submit comments to this Authority.

## 6. The figure of the drawings to be published with the abstract is Figure No.

☐ as suggested by the applicant.

☐ because the applicant failed to suggest a figure.

☐ because this figure better characterizes the invention.

☐ None of the figures.

## INTERNATI NAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/US 03/22312

## A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC 7 A61K31/4545 C07D401/04 //(C07D401/04,221:00,211:00)

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

## B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 7 A61K C07D

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the International search (name of data base and, where practical, search terms used)

EPO-Internal, WPI Data, PAJ, BEILSTEIN Data, CHEM ABS Data, EMBASE, BIOSIS

## C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

| Category * | Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages                                                                                                 | Relevant to claim No. |
|------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------|
| Y          | ✓ WO 02 42290 A (FISCHER JANOS ;FODOR TAMAS (HU); LEVAI SANDOR (HU); PETENYI ENDREN)<br>30 May 2002 (2002-05-30)<br>page 3, line 5 - line 10; example 5<br>page 8, line 1 - line 5 | 1-6                   |
| Y          | ✓ WO 99 01450 A (SCHERING CORP)<br>14 January 1999 (1999-01-14)<br>cited in the application<br>page 2, paragraph 1; claims; examples 1-3                                           | 1-6                   |
| Y          | ✓ EP 0 152 897 A (SCHERING CORP)<br>28 August 1985 (1985-08-28)<br>page 2, last paragraph                                                                                          | 1-6                   |

-/-

☒ Further documents are listed in the continuation of box C.☒ Patent family members are listed in annex.

## \* Special categories of cited documents:

- \*A\* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- \*E\* earlier document but published on or after the international filing date
- \*L\* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- \*O\* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- \*P\* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

- \*T\* later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
- \*X\* document of particular relevance: the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
- \*Y\* document of particular relevance: the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
- \*G\* document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

3 November 2003

Date of mailing of the international search report

28/11/2003

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2  
NL - 2280 HV Rijswijk  
Tel: (+31-70) 340-2040, Tx: 31 851 epo nl,  
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Härtinger, S

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No  
PCT/US 03/22312

51

| C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT |                                                                                                                                                                              |                       |
|------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------|
| Category *                                           | Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages                                                                                           | Relevant to claim No. |
| A                                                    | <div>✓<br/>21<br/>US 4 659 716 A (VILLANI FRANK J ET AL)<br/>21 April 1987 (1987-04-21)<br/>cited in the application<br/>column 1, line 47 -column 2, line 5<br/>-----</div> | 1-6                   |

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.  
PCT/US 03/22312

## Box I Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of Item 1 of first sheet)

This International Search Report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☒ Claims Nos.:  
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:  
  
Although claim 5 is directed to a method of treatment of the human body, the search has been carried out and based on the alleged effects of the compound.
2. ☐ Claims Nos.:  
because they relate to parts of the International Application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful International Search can be carried out, specifically:
3. ☐ Claims Nos.:  
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

## Box II Observations where unity of invention is lacking (Continuation of Item 2 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this International application, as follows:

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this International Search Report covers all searchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this International Search Report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this International Search Report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest

- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.  
☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

## INTERNATI NAL SEARCH REP RT

Information on patent family members

International Application No

PCT/US 03/22312

53

| Patent document<br>cited in search report | Publication<br>date | Patent family<br>member(s) | Publication<br>date        |
|-------------------------------------------|---------------------|----------------------------|----------------------------|
| WO 0242290                                | A                   | 30-05-2002                 | HU 0004701 A2 28-11-2002   |
|                                           |                     |                            | AU 1842202 A 03-06-2002    |
|                                           |                     |                            | CA 2425422 A1 30-05-2002   |
|                                           |                     |                            | CZ 20031321 A3 13-08-2003  |
|                                           |                     |                            | EP 1347965 A1 01-10-2003   |
|                                           |                     |                            | WO 0242290 A1 30-05-2002   |
|                                           |                     |                            | NO 20032314 A 18-07-2003   |
| WO 9901450                                | A                   | 14-01-1999                 | AT 239010 T 15-05-2003     |
|                                           |                     |                            | AU 734487 B2 14-06-2001    |
|                                           |                     |                            | AU 8271098 A 25-01-1999    |
|                                           |                     |                            | BR 9811658 A 05-09-2000    |
|                                           |                     |                            | CN 1261886 T 02-08-2000    |
|                                           |                     |                            | DE 69814076 D1 05-06-2003  |
|                                           |                     |                            | EP 0993455 A1 19-04-2000   |
|                                           |                     |                            | HU 0004308 A2 28-10-2001   |
|                                           |                     |                            | JP 2002507991 T 12-03-2002 |
|                                           |                     |                            | NO 996547 A 01-03-2000     |
|                                           |                     |                            | NZ 501417 A 27-10-2000     |
|                                           |                     |                            | PL 337712 A1 28-08-2000    |
|                                           |                     |                            | RU 2197485 C2 27-01-2003   |
|                                           |                     |                            | SK 185299 A3 11-07-2000    |
|                                           |                     |                            | TR 9903308 T2 21-11-2000   |
|                                           |                     |                            | WO 9901450 A1 14-01-1999   |
|                                           |                     |                            | ZA 9805783 A 19-01-1999    |
| EP 0152897                                | A                   | 28-08-1985                 | AT 47140 T 15-10-1989      |
|                                           |                     |                            | AU 570306 B2 10-03-1988    |
|                                           |                     |                            | AU 3993885 A 10-09-1985    |
|                                           |                     |                            | DE 3573600 D1 16-11-1989   |
|                                           |                     |                            | DK 469485 A ,B, 14-10-1985 |
|                                           |                     |                            | EP 0152897 A1 28-08-1985   |
|                                           |                     |                            | FI 853675 A ,B, 25-09-1985 |
|                                           |                     |                            | HU 38332 A2 28-05-1986     |
|                                           |                     |                            | JP 5072910 B 13-10-1993    |
|                                           |                     |                            | JP 61501205 T 19-06-1986   |
|                                           |                     |                            | LU 90738 A9 09-05-2001     |
|                                           |                     |                            | WO 8503707 A1 29-08-1985   |
|                                           |                     |                            | US 4659716 A 21-04-1987    |
| US 4659716                                | A                   | 21-04-1987                 | AT 61364 T 15-03-1991      |
|                                           |                     |                            | AU 638019 B2 17-06-1993    |
|                                           |                     |                            | AU 5702690 A 04-10-1990    |
|                                           |                     |                            | AU 600665 B2 23-08-1990    |
|                                           |                     |                            | AU 5737486 A 18-12-1986    |
|                                           |                     |                            | CA 1272480 A1 07-08-1990   |
|                                           |                     |                            | CA 1307791 C2 22-09-1992   |
|                                           |                     |                            | DE 3677842 D1 11-04-1991   |
|                                           |                     |                            | DK 220986 A 14-11-1986     |
|                                           |                     |                            | EP 0208855 A1 21-01-1987   |
|                                           |                     |                            | ES 8800679 A1 01-02-1988   |
|                                           |                     |                            | FI 861987 A ,B, 14-11-1986 |
|                                           |                     |                            | FI 87648 B 30-10-1992      |
|                                           |                     |                            | HK 75993 A 06-08-1993      |
|                                           |                     |                            | HU 41731 A2 28-05-1987     |
|                                           |                     |                            | IE 59110 B1 12-01-1994     |
|                                           |                     |                            | IL 78771 A 29-11-1990      |
|                                           |                     |                            | IL 91953 A 29-11-1990      |

## INTERNATIONAL SEARCH REP RT

Information on patent family members

International Application No

PCT/US 03/22312

54

| Patent document<br>cited in search report | Publication<br>date | Patent family<br>member(s) | Publication<br>date |
|-------------------------------------------|---------------------|----------------------------|---------------------|
| US 4659716 A                              |                     | JP 2511412 B2              | 26-06-1996          |
|                                           |                     | JP 61289087 A              | 19-12-1986          |
|                                           |                     | JP 2519880 B2              | 31-07-1996          |
|                                           |                     | JP 8059657 A               | 05-03-1996          |
|                                           |                     | KR 9001853 B1              | 24-03-1990          |
|                                           |                     | PH 25101 A                 | 19-02-1991          |
|                                           |                     | PT 82570 A ,B              | 01-06-1986          |
|                                           |                     | SG 69193 G                 | 06-08-1993          |
|                                           |                     | AT 47140 T                 | 15-10-1989          |
|                                           |                     | AU 570306 B2               | 10-03-1988          |
|                                           |                     | AU 3993885 A               | 10-09-1985          |
|                                           |                     | DE 3573600 D1              | 16-11-1989          |
|                                           |                     | DK 469485 A ,B,            | 14-10-1985          |
|                                           |                     | EP 0152897 A1              | 28-08-1985          |
|                                           |                     | FI 853675 A ,B,            | 25-09-1985          |
|                                           |                     | HU 38332 A2                | 28-05-1986          |
|                                           |                     | JP 5072910 B               | 13-10-1993          |
|                                           |                     | JP 61501205 T              | 19-06-1986          |
|                                           |                     | LU 90738 A9                | 09-05-2001          |
|                                           |                     | WO 8503707 A1              | 29-08-1985          |

**SANDOZ**

Eric Pomerantz  
Vicepresidente  
y Asesor General

Sandoz Inc.  
506 Carnegie Center  
Suite 400  
Princeton, NJ 08540  
Tel. +1 609-627-8510  
Fax. +1 609-627-8684  
Internet:  
@gx.novartis.com

Diciembre 23, 2004

**Cambio de nombre de Geneva Pharmaceuticals Inc. a Sandoz Inc.  
y Cesión de Sandoz Inc. a Sandoz AG, Basilea, de las  
Solicitudes de Patentes Internacionales Números US03/22312  
(WO2004/012738) - nuestro Caso RG/G-32603A/GPI.**

Damas y Caballeros:

Como adjunto, les enviamos un extracto del registro  
comercial, que muestra el Cambio de Nombre de Geneva  
Pharmaceuticals Inc. a Sandoz Inc.

Como el siguiente paso, cedemos con la presente la  
Solicitud de Patente Internacional Número US03/22312  
(WO2004/012738) de Sandoz GmbH, Kundl, Austria, a

Sandoz AG  
Lichtstrasse 35  
4056 Basilea  
Suiza

Atentamente,  
(Firmado)  
Eric Pomerantz

Anexo

[Aparece un sello rectangular impreso con la siguiente  
leyenda:

Propiedad Intelectual Corporativa - 22 de Diciembre de 2004].



Eric Pomerantz  
Vice President  
& General Counsel

Sandoz Inc.  
506 Carnegie Center  
Suite 400  
Princeton, NJ 08540

Tel +1 609-627-8510  
Fax +1 609-627-8684  
Internet:  
@gx.novartis.com

56

WIPO  
Organisation Mondiale  
de la Propriete Intellectuelle  
PCT Receiving Office Section  
34, chemin des Colombettes  
1211 Genf 20

December 23, 2004

Change of name from Geneva Pharmaceuticals Inc. to Sandoz Inc. and Assignment from Sandoz Inc. to Sandoz AG, Basel of International Patent Applications US03/22312 (WO2004/012738) – our Case RG/G-32603A/GPI

Ladies and Gentlemen:

As enclosure we send you an extract of the commercial register showing the Change of Name from Geneva Pharmaceuticals Inc. to Sandoz Inc.

As next step we herewith assign the International Patent Application US03/22312 (WO2004/012738) from Sandoz GmbH, Kundl, Austria to

Sandoz AG  
Lichtstrasse 35  
4056 Basel  
Switzerland

Yours very truly,

Eric Pomerantz

Enclosure

|                                 |     |     |    |      |
|---------------------------------|-----|-----|----|------|
| Corporate Intellectual Property |     |     |    |      |
| 27. Dez. 2004                   |     |     |    |      |
| F/F                             | M/D | ... | PS | Copy |

|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |                    |                                                 |                           |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------|-------------------------------------------------|---------------------------|
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |                    | <b>SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO</b> |                           |
| <b>Industria y Comercio</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |                    | <b>DIVISION DE NUEVAS CREACIONES</b>            |                           |
| <b>SUPERINTENDENCIA</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |                    | <b>TARJETA ARCHIVO TEMATICO</b>                 |                           |
| <b>PATENTE DE INVENCION</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              | <b>PCT</b>         | <b>X</b>                                        | <b>MODELO DE UTILIDAD</b> |
| <b>DISEÑO INDUSTRIAL</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |                    |                                                 |                           |
| (21) N° de solicitud:                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |                    | (22) Fecha de solicitud                         |                           |
| (51) Clasificación Internacional: A61K 31/4545                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |                    |                                                 |                           |
| (71) Solicitante (es)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |                    |                                                 |                           |
| SANDOZ AG.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |                    |                                                 |                           |
| (72) Inventor(es)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |                    |                                                 |                           |
| RAY, Anup, Kumar // PATEL, Hiren V. // PATEL, Mahendra R.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |                    |                                                 |                           |
| (74) Agente:                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |                    |                                                 |                           |
| JIMENA ESCOBAR URIBE                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |                    |                                                 |                           |
| (30) Prioridad Estadinense                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               | (31) No. Prioridad | (32) Fecha                                      | (33) País                 |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          | 60/401,153         | 05/08/02                                        | US                        |
| (85) Fecha inicio fase nacional:                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |                    | (87) Publicación internacional:                 |                           |
| (86) Datos relativos a la presentación de la solíc. PCT                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |                    | Fecha: 12/02/04                                 |                           |
| Fecha de presentación de la solicitud: 17/07/03                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |                    | No. Publicación: WO 2004/012738 A1              |                           |
| No. de solicitud PCT/US2003/022312                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |                    |                                                 |                           |
| (54) Título:                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |                    |                                                 |                           |
| POLIMORFISMO DE UN DODECAHIDROCILOPENTA(A) FENANTRENIL ESTER DEL ACIDO TIOFENCARBOXILICO.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |                    |                                                 |                           |
| (57) Resumen:                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |                    |                                                 |                           |
| Formas de cristal polimórficas de (6S,9R,10S,11S, 13S,16R,17R)-9-cloro-6-fluoro-11-hidroxi-17-metoxycarbonil-10,13,16-trimetil-3-oxo-6,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17-dodecahidro-3H-ciclopenta[a]fenantren-17-iléster del ácido 3-metiltiofen-2-carboxílico. Las formas de cristal poseen actividad anti-inflamatoria, y tienen muy buena estabilidad. También se describen métodos para preparar las formas de cristal. |                    |                                                 |                           |

|                                                                                            |                    |                                          |                                                                                        |
|--------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------|------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------|
|            |                    | SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO |                                                                                        |
| Industria y Comercio                                                                       |                    | DIVISION DE NUEVAS CREACIONES            |                                                                                        |
| SUPERINTENDENCIA                                                                           |                    | TARJETA ARCHIVO PROPIETARIOS             |                                                                                        |
| PATENTE DE INVENCION                                                                       |                    | PCT <input checked="" type="checkbox"/>  | MODELO DE UTILIDAD <input type="checkbox"/> DISEÑO INDUSTRIAL <input type="checkbox"/> |
| (21) N° de solicitud:                                                                      |                    | (22) Fecha de solicitud:                 |                                                                                        |
| (51) Clasificación Internacional: A61K 31/4545                                             |                    |                                          |                                                                                        |
| (71) Solicitante (es) SANDOZ AG                                                            |                    |                                          |                                                                                        |
| (72) Inventor (es) RAY, Anup, Kumar // PATEL, Hiren V. // PATEL, Mahendra R.               |                    |                                          |                                                                                        |
| (74) Agente: JIMENA ESCOBAR URIBE                                                          |                    |                                          |                                                                                        |
| (30) Prioridad                                                                             | (31) No. Prioridad | (32) Fecha                               | (33) País                                                                              |
| Estadinese                                                                                 | 60/401,153         | 05/08/02                                 | US                                                                                     |
| (85) Fecha inicio fase nacional:                                                           |                    | (87) Publicación internacional           |                                                                                        |
| (86) Datos relativos a la presentación de la solicitud PCT                                 |                    | Fecha: Fecha (dd/mm/aa)                  |                                                                                        |
| Fecha de presentación de la solicitud: Fecha (dd/mm/aa)                                    |                    | N° publicación: WO 2004/012738 A1        |                                                                                        |
| No. de solicitud PCT/US2003/022312 de 17/07/03                                             |                    |                                          |                                                                                        |
| (54) Título:                                                                               |                    |                                          |                                                                                        |
| POLIMORFISMO DE UN DODECAHIDROGICLOPENTA(A) FENANTRENIL ESTER DEL ACIDO TIOFENCARBOXILICO. |                    |                                          |                                                                                        |

59

REQUISITOS NECESARIOS PARA PRESENTACION Y AGILIZACION DEL  
 TRAMITE

|                                                                                                              | USUARIO               | RADICADOR |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------|-----------|
| <b>PATENTE DE INVENCION</b> ✓                                                                                | ( )                   | ( / )     |
| - Indicación de que se solicita la concesión de una patente.                                                 | ( )                   | ( / )     |
| - Datos de identificación del solicitante o de la persona que se presenta la solicitud.                      | ( )                   | ( / )     |
| - Descripción de la invención.                                                                               | ( )                   | ( / )     |
| - Dibujos de ser estos pertinentes. ✕                                                                        | ( )                   | ( / )     |
| - Comprobante de pago de las tasas establecidas.                                                             | ( )                   | ( / )     |
| <b>COMPLETA</b> ( )                                                                                          | <b>INCOMPLETA</b> ( ) | ( )       |
| <b>DISEÑO INDUSTRIAL</b> ( )                                                                                 |                       |           |
| - Indicación de que se solicita el registro de Diseño Industrial                                             | ( )                   | ( )       |
| - Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud.                         | ( )                   | ( )       |
| - Representación gráfica o fotográfica del Diseño Industrial o muestra del Material que incorpora el diseño. | ( )                   | ( )       |
| - Comprobante de pago de las tasas establecidas                                                              | ( )                   | ( )       |
| <b>COMPLETA</b> ( )                                                                                          | <b>INCOMPLETA</b> ( ) | ( )       |
| <b>ESQUEMA DE TRAZADO</b> ( )                                                                                |                       |           |
| - Indicación de que solicita el registro de un Esquema de trazado.                                           | ( )                   | ( )       |
| - Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta La solicitud.                         | ( / )                 | ( )       |
| - Representación gráfica del esquema de trazado                                                              | ( )                   | ( )       |
| - Comprobante de pago de las tasas establecidas.                                                             | ( )                   | ( )       |
| <b>COMPLETA</b> ( )                                                                                          | <b>INCOMPLETA</b> ( ) | ( )       |

Firma Responsable: Claudia M Neiva

Fecha:

60

# ESCOBAR - URIBE ASOCIADOS

A B O G A D O S

Carrera 11A No. 94-76 - Of. 305 - P.O. Box 94948, Bogotá, D.C. - Colombia

Tel: (571) 6162051 - Fax (571) 6161889

www.escobaruribe.com - info@escobaruribe.com

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO

Radicación : 05020332 00000001

Folios: 26

Fecha (MD): 2005-03-15 16:07:16

Trámite : 011 PCT-PATENT 379 FASE NACI 329 COMPLET

Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

2786/P

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO  
DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

E. S. D.

Re: Expediente No. 05.020.332  
Solicitud de patente a nombre de  
Sandoz AG.

Yo, JIMENA ESCOBAR URIBE, identificada como aparece al pie de mi firma; domiciliada en la Carrera 11 A No. 94-76, of. 305, obrando como apoderada de la sociedad Sandoz AG, domiciliada en Basilea, Suiza, atentamente me permito manifestar lo siguiente:

1. El día 4 de marzo de 2005 utilizando el formulario único de solicitud de patente PCT "entrada en fase nacional", presenté la solicitud de la referencia con el título "Polimorfismo de un dodecahidrociclopenta(A) fenantrenil éster del ácido tiofencarboxílico", la cual corresponde a la solicitud internacional No. PCT/US2003/022312 de 17 de julio de 2003.
2. Debido a un error involuntario, el solicitante de buena fe anexó el texto de la descripción y de las reivindicaciones que no corresponden al inicialmente presentado en fase internacional.
3. Con el fin de subsanar dicho error, allego junto con este memorial el texto de la descripción, reivindicaciones y resumen que corresponden a los presentados en fase internacional, para que sean reemplazados por los presentados el 4 de marzo de 2005.
4. Igualmente, acompaño con este memorial formulario único de modificaciones, tarjetas y extracto de publicación con el título correcto de la solicitud el cual es "Sal novedosa y polimorfos de hemifumarato de desloratadina".
5. Teniendo en cuenta lo anterior adjunto para ese efecto el recibo de tasa No. 5 - 17,466 de 9 de marzo de 2005.

Señor Superintendente,

  
JIMENA ESCOBAR URIBE  
C.C. 39.779.442 de Usaquén  
T.P. 68228

**FORMULARIO ÚNICO DE CORRECCIONES Y MODIFICACIONES**

**SOLICITUD DE :**

1



Corrección de error material



Modificación a una solicitud

2

**SOLICITANTE**

Nombre: **SANDOZ AG.**

Dirección: Lichtstrasse 35, CH-4058 Basilea, Suiza.

Nacionalidad o Domicilio: Basilea, Suiza

Lugar de Constitución: Suiza

Teléfono:

Fax:

E-mail:

**IDENTIFICACIÓN**

C.C. ☐

NIT ☐

C.E. ☐

Otro ☐

Cual \_\_\_\_\_

Número \_\_\_\_\_

3

**REPRESENTANTE  
O APODERADO**

Nombre: **JIMENA ESCOBAR URIBE**

Dirección: Cra. 11A No. 94-76 (Of. 305)

Teléfono: 6 162051/61 Fax: 6 161889

E-mail: tm-patent@escobaruribe.com

**IDENTIFICACIÓN**

C.C. ☒

NIT ☐

C.E. ☐

Otro ☐

Cual \_\_\_\_\_

Número 39.779.452 T.P.68.228

4 Número del expediente:

**05020332**

5 Descripción de la corrección o modificación solicitada: \_\_\_\_\_

Por un error involuntario se escribió incorrectamente el título " **POLIMORFISMO DE UN DODECAHIDROCICLOPENTA(A)FENANTRENIL ESTER DEL ACIDO TIOFENCARBOXILICO**" siendo el correcto " **SAL NOVEDOSA Y POLIMORFOS DE HEMIFUMARATO DE DESLORATADINA**".

6 Comprobante de pago No. **5 - 17.466**

Fecha **9 de marzo de 2005**

7 Anexos:



Comprobante de pago de la tasa



Poderes, si fuere el caso



Documento que acredita la existencia y representación legal de las partes, cuando sean personas jurídicas.

8

NOMBRE: **JIMENA ESCOBAR URIBE**

FIRMA:



C.C. 39.779.452 de Usaquén T.P. 68228

2

Extracto de folios 62 y 63  
publicación

6462

Solicito expresamente a nombre de **SANDOZ AG.**,  
sociedad constituida de conformidad con las leyes de  
Suiza, domiciliada en Lichtstrasse 35, CH-4056  
Basilea, Suiza, el otorgamiento de Patente para la  
invención titulada **"SAL NOVEDOSA Y  
POLIMORFOS DE HEMIFUMARATO DE  
DESLORATADINA"**.

Clase: A61K 31/4545



**JIMENA ESCOBAR URIBE**

**C.C. 39.779.452 de Usaquen.**

**T.P. 68.228**

2786 63

65

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 5 - 17,466  
FECHA : MARZO 9 DE 2005

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO  
Radicacion : 85820322 00000001 Folios: 24  
Fecha (AMB): 2005-03-15 16:07:16  
Tramite : 011 PCT-PATENT 379 FASE NACI 329 COMPLET  
Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

\*\*\*\*\* CONSIGNACION \*\*\*\*\*

| DEPOSITANTE             | TIPO PAGO    | BANCO         | CUENTA      | No. PAGO | FECHA PGO  | Vr. PAGO     |
|-------------------------|--------------|---------------|-------------|----------|------------|--------------|
| ESCOBAR URIBE ASOCIADOS | CONSIGNACION | BANCO POPULAR | 050-00110-6 | 37354435 | 08/03/2005 | 4,960,000.00 |

\*\*\*\*\* C O N C E P T O \*\*\*\*\*

| CANT. | RENTISTICO  | CONCEPTO                       | TOTAL CONCEPTO |
|-------|-------------|--------------------------------|----------------|
| 1     | 30005-01-03 | CAMBIO DE MODALIDAD Y MODIFICA |                |
|       |             | 12 MARCAS Y LENAS COMERCIALES  | 91,000.        |
|       |             | TOTAL :                        | \$ 91,000.00   |

SON: NOVENTA Y UNO MIL PESOS

RESPONSABLE : \_\_\_\_\_

RECIBO DE CAJA APLICADO AL ABUNTO No.

66

**RESUMEN**

Esta invención proporciona un proceso para la preparación de novedosas sales de hemifumarato polimórfico de la 8-cloro-6,11-dihidro-11-(4-piperidilideno)-5H-benzo[5,6]-ciclohepta[1,2-b]piridina, denominada posteriormente en la presente como "desloratadina". Estas formas de sales polimórfica muestran una solubilidad mucho más alta en agua, y también en solventes orgánicos próticos, comparándose con la desloratadina progenitora. Comprendiendo el proceso para preparar las formas polimórficas:

a) mezclar la solución etanólica de desloratadina y ácido fumárico a una temperatura de aproximadamente 55°C a 70°C, agitando durante 30 a 45 minutos después de mezclar, y posteriormente, filtrar el sólido preparado en una condición caliente, para dar la forma polimórfica 2 que tiene una DSC de 232°C  $\pm$  2°C; ó

b) mezclar la solución etanólica de desloratadina y ácido fumárico a una temperatura de aproximadamente 15°C hasta la temperatura ambiente (25°C), agitar a esta temperatura durante 30 a 45 minutos, y luego filtrar a temperatura ambiente, para dar la forma polimórfica 1 que tiene una DSC de 224°C  $\pm$  2°C.

\*\*\*\*\*

**SAL NOVEDOSA Y POLIMORFOS DE**  
**HEMIFUMARATO DE DESLORATADINA**

**Campo de la Invención**

5                    Esta invención proporciona un proceso para la  
preparación de novedosas sales de hemifumarato polimórfico de la 8-  
cloro-6,11-dihidro-11-(4-piperidiliden)-5H-benzo-[5,6]-ciclo-hepta[1,2-  
b]-piridina, denominada posteriormente en la presente como  
"desloratadina". Estas formas de sales polimórficas muestran una  
10                    solubilidad mucho más alta en agua y también en solventes orgánicos  
próticos, comparándose con la desloratadina progenitora. En adición,  
la formación de la sal de hemifumarato imparte a la molécula de  
desloratadina una mayor estabilidad que la desloratadina misma. La  
desloratadina ha mostrado ser una gran promesa en el tratamiento  
15                    como una antihistamina no sedante.

**Antecedentes de la Invención**

                    Se sabe que la desloratadina, como se utiliza actualmente  
para formulaciones farmacéuticas, tiene muy poca o ninguna  
20                    solubilidad en agua. Otro aspecto del fármaco es que la desloratadina  
no es estable y muestra decoloración durante los estudios de  
estabilidad. Estas características dobles del fármaco requieren de un  
diseño de formulación especial no flexible para prevenir la  
degradación y para retener la potencia. Se ha encontrado (ver la  
25                    Patente de los Estados Unidos de Norteamérica Número 6,100,274)

que, en forma de dosificación sólida, la desloratadina que contiene excipientes ácidos junto con el monohidrato de lactosa, daba como resultado una gran cantidad (14 por ciento) de descomposición después de una semana a 40°C y con el 75 por ciento de humedad relativa.

La presente invención proporciona una sal de hemifumarato de desloratadina estable novedosa, con una alta solubilidad en agua y compatibilidad con un amplio rango de excipientes para formulación farmacéutica. El proceso de preparación de la forma polimórfica de la sal de hemifumarato de desloratadina produce una calidad consistentemente alta del ingrediente farmacéutico activo. Se combina estequiométricamente una molécula de ácido fumárico con dos moléculas de desloratadina.

La invención proporciona propiedades farmacéuticamente elegantes y deseables necesarias para que se administre un fármaco a pacientes alérgicos, que tiene un excelente color y estabilidad térmica para una forma de dosificación sólida, y está desprovista de agentes solvatantes indeseados, tales como agua y solventes orgánicos.

Las patentes relacionadas incluyen:

- Patente de los Estados Unidos de Norteamérica Número 4,659,716, la cual da a conocer la descarbonil-etoxiloratadina, que posee propiedades antihistamínicas, sustancialmente sin propiedades sedantes. Esta Patente de los Estados Unidos de Norteamérica también da a conocer métodos para

hacer la descarbonil-etoxiloratadina, composiciones farmacéuticas, y métodos para utilizar las composiciones con el fin de tratar reacciones alérgicas en mamíferos. Se enseña que el compuesto forma sales con ácido fumárico entre otros ácidos farmacéuticamente aceptables.

- La Patente de los Estados Unidos de Norteamérica Número 5,595,997, da a conocer composiciones farmacéuticas y métodos para el tratamiento de rinitis alérgica utilizando descarbonil-etoxiloratadina.

- La Patente de los Estados Unidos de Norteamérica Número 6,100,274, da a conocer composiciones farmacéuticas que contienen descarbonil-etoxiloratadina.

- La Publicación del TCP Número WO 99/01450 da a conocer polimorfos de descarbonil-etoxiloratadina, y composiciones farmacéuticas que la contienen. Las formas polimorfas son diferentes de aquéllas de esta invención. Los polimorfos de loratadina se dan a conocer en la Patente de los Estados Unidos de Norteamérica Número 6,335,347.

#### **Descripción Detallada de la Invención**

Esta invención de las formas polimórficas I y II de la forma cristalina de hemifumarato de desloratadina, se refiere a la preparación de la sal de hemifumarato, y a dos polimorfos novedosos del compuesto. Esta formación de sal polimórfica de desloratadina mejora además el alcance de biodisponibilidad de desarrollo de la

formulación.

La presente invención da a conocer un nuevo método para la preparación de las formas polimórficas I y II de hemifumarato de desloratadina, que son más estables en diferentes intervalos de pH, y más solubles en agua y/o en solventes orgánicos próticos. Se ha descubierto que los solventes y condiciones experimentales específicos producen de una manera consistente dos polimorfos cristalinos distintivamente diferentes de hemifumarato de desloratadina, permitiendo de esta manera la producción comercial de un producto farmacéutico estequiométricamente consistente que tiene propiedades físicas constantes.

Durante la preparación del hemifumarato de desloratadina, se mantienen constantes dos conjuntos de condiciones.

En un caso, mientras se mezcla la solución etanólica de desloratadina y ácido fumárico, la condición de mezcla en el estado en solución puede ser de aproximadamente 55°C a 70°C. La solución se agita a esta temperatura durante 30 a 45 minutos después de la mezcla, y la filtración sólida se lleva a cabo en una condición caliente. En esta situación, se genera la forma polimórfica 2 (calorimetría de exploración diferencial, posteriormente en la presente "DSC", 232°C  $\pm$  2°C).

En el otro conjunto de condiciones, la mezcla es de 15°C hasta la temperatura ambiente (25°C), y se agita la solución a esta temperatura durante 30 a 45 minutos, y luego se filtra a temperatura ambiente. Se prefieren el proceso y el uso a temperatura ambiente

con el fin de generar la forma polimórfica cristalina 1 (DSC de  $224^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$ ).

Las cantidades de los dos componentes de la reacción se emplean estequiométricamente, con 2 moles de desloratadina a 1 mol del ácido fumárico.

Se ha observado que la forma polimórfica 1 se puede cambiar a la forma polimórfica 2 al vacío a  $50^{\circ}\text{C}$ . Sin embargo, ambos polimorfos son estables y no cambian su forma polimórfica, inclusive después de triturarse hasta una forma sólida en polvo.

Las Figuras 1 y 2 muestran la diferencia de la forma polimórfica 1 y la forma polimórfica 2 en la FT-IR. Se han observado picos claramente distinguibles de la forma 2 a  $1085\text{ cm}^{-1}$ ,  $875\text{ cm}^{-1}$ ,  $845\text{ cm}^{-1}$ ,  $755\text{ cm}^{-1}$ ,  $745\text{ cm}^{-1}$ ,  $730\text{ cm}^{-1}$ , y  $1277\text{ cm}^{-1}$ , mientras que estos picos faltan en la forma 1. Se ha estudiado una comparación de la higroscopicidad de las sales de hemifumarato de desloratadina polimórficas (formas 1 y 2) de la presente invención, y la base libre de desloratadina estándar, sobre un rango de humedad relativa (RH) del 90 por ciento. Los resultados muestran una buena compatibilidad de higroscopicidad de las dos formas polimórficas de las sales de hemifumarato con el estándar de desloratadina en DVS. La forma polimórfica 2 de hemifumarato de desloratadina y la desloratadina estándar, muestran un valor de absorción de humedad muy similar (0.3 por ciento), mientras que la forma polimórfica 1 de desloratadina exhibe un valor un poco más alto (0.9 por ciento).

Se ha reportado que los excipientes ácidos degradan la

desloratadina a 40°C y con el 75 por ciento de humedad relativa durante una semana. El estándar de desloratadina y las dos formas polimórficas (polimorfos 1 y 2) se mezclaron con tres volúmenes de monohidrato de lactosa, y se mantuvieron a 40°C y con el 75 por ciento de humedad relativa durante una semana; la desloratadina estándar mostró decoloración, mientras que los dos polimorfos retuvieron su cristalinidad, color, y textura. Este estudio de estabilidad indica convincentemente que los polimorfos 1 a 2 son más estables que la desloratadina en base libre bajo condiciones de tensión. Nuevamente, la fácil conversión de los polimorfos 1 y 2 bajo presión reducida y temperatura, identifican al polimorfo 2 como un candidato adecuado para la composición farmacéutica en dosificación sólida.

**Solubilidad:** Se determinó la solubilidad del estándar de desloratadina y de los polimorfos 1 y 2 de hemifumarato de desloratadina fotométricamente en agua, regulador de acetato (pH = 5.0), y HCl 0.01N a  $\lambda_{\max}$  293 nm.

**Desloratadina estándar:** Solubilidad en H<sub>2</sub>O = 0.010 miligramos/mililitro, HCl 0.1N = 38.24 miligramos/mililitro, regulador de acetato (pH = 5.0) = 12.84 miligramos/mililitro.

**Hemifumarato de desloratadina (polimorfo 1):**  
Solubilidad en H<sub>2</sub>O = 0.441 miligramos/mililitro, HCl 0.1N = 7.45 miligramos/mililitro, regulador de acetato (pH = 5.0) = 1.76 miligramos/mililitro.

**Hemifumarato de desloratadina (polimorfo 2):**

Solubilidad en  $H_2O$  = 0.553 miligramos/mililitro, HCl 0.1N = 7.25 miligramos/mililitro, regulador de acetato (pH = 5.0) = 1.74 miligramos/mililitro.

El estudio de difracción en polvo de rayos-X (XRD) de las formas 1 y 2 de desloratadina, se hace de la siguiente manera. El polvo del polimorfo se rellena en un contenedor de aluminio, y se expone a radiación  $CuK\alpha$  (40 kV x 30 mA) en un XRD de amplio rango (Modelo D5005, Siemens). El instrumento se opera en el modo de exploración por pasos, en incrementos de  $0.02^\circ$  2 $\theta$ . El intervalo angular es de  $5^\circ$  a  $50^\circ$  2 $\theta$ , y se acumulan los conteos durante 1 segundo en cada paso. Un patrón de difracción de rayos-X típico para las formas 1 y 2 es como sigue, en donde  $d$  representa la separación interplanar, y  $I/I_0$  representa las intensidades relativas típicas. En la siguiente tabla (formas 1 y 2 de hemifumarato de desloratadina) solamente se enlistan los picos cuya intensidad relativa  $I/I_0$  es igual o mayor al 10 por ciento.

| 20 | <u>POLIMORFO 1</u> |         | <u>POLIMORFO 2</u> |         |
|----|--------------------|---------|--------------------|---------|
|    | $d$                | $I/I_0$ | $d$                | $I/I_0$ |
|    | 12.32              | 26      | 14.14              | 14      |
|    | 10.53              | 11      | 10.74              | 13      |
|    | 8.444              | 19      | 7.158              | 39      |
| 25 | 8.149              | 16      | 7.084              | 20      |

74 72

|    |       |     |       |     |
|----|-------|-----|-------|-----|
|    | 6.550 | 25  | 5.983 | 12  |
|    | 6.281 | 22  | 5.663 | 61  |
|    | 6.185 | 35  | 5.365 | 33  |
|    | 6.084 | 19  | 5.267 | 100 |
|    | 5.553 | 88  | 5.064 | 12  |
| 5  | 5.373 | 64  | 4.973 | 46  |
|    | 5.096 | 59  | 4.809 | 16  |
|    | 4.960 | 41  | 4.745 | 43  |
|    | 4.745 | 34  | 4.477 | 32  |
| 10 | 4.470 | 26  | 4.449 | 26  |
|    | 4.403 | 30  | 4.399 | 60  |
|    | 4.365 | 46  | 4.317 | 54  |
|    | 4.159 | 84  | 4.012 | 49  |
|    | 4.124 | 73  | 3.772 | 26  |
| 15 | 4.061 | 35  | 3.745 | 61  |
|    | 3.750 | 79  | 3.722 | 97  |
|    | 3.716 | 100 | 3.590 | 88  |
|    | 3.659 | 27  | 3.561 | 59  |
|    | 3.589 | 14  | 3.385 | 24  |
| 20 | 3.398 | 11  | 2.986 | 17  |
|    | 3.362 | 16  | 2.949 | 11  |
|    | 3.277 | 10  | 2.836 | 20  |
|    | 3.090 | 23  | 2.778 | 10  |
|    | 3.051 | 11  | 2.616 | 10  |
| 25 | 3.003 | 15  | 2.481 | 12  |

|       |    |
|-------|----|
| 2.784 | 10 |
| 2.507 | 12 |

---

5 **Composiciones Farmacéuticas**

Las composiciones farmacéuticas de esta invención pueden contener, en adición a una cantidad anti-alérgicamente efectiva de la forma polimorfa de la descarbonil-etoxiloratadina como el ingrediente activo, vehículos inertes farmacéuticamente aceptables, los cuales pueden ser sólidos o líquidos. Las composiciones en forma sólida incluyen polvos, tabletas, gránulos dispersables, cápsulas, pastillas, y supositorios. Un vehículo sólido puede ser una o más sustancias que también pueden actuar como diluyentes, agentes saborizantes, solubilizantes, lubricantes, agentes de suspensión, aglutinantes, o agentes desintegrantes de tabletas; también puede ser un material encapsulante. En los polvos, el vehículo es un sólido finamente dividido que se mezcla con el compuesto activo finamente dividido. En la tableta, el compuesto activo se mezcla con el vehículo que tenga las propiedades aglutinantes necesarias en proporciones adecuadas, y se compacta hasta la forma y tamaño deseados. Los polvos y las tabletas de preferencia contienen de aproximadamente el 5 por ciento a aproximadamente el 20 por ciento del ingrediente activo. Los vehículos sólidos adecuados son carbonato de magnesio, estearato de magnesio, talco, azúcar, lactosa, pectina, dextrina, almidón,

gelatina, tragacanto, metil-celulosa, carboxi-metil-celulosa de sodio, y una cera de bajo punto de fusión, o manteca de cacao y similares.

El término "composiciones" pretende incluir a la formulación del compuesto activo con el material encapsulante como  
5 vehículo proporcionando una cápsula en la que el componente activo (con o sin otros vehículos) está rodeado por el vehículo, el cual, por lo tanto, está en asociación con él. De una manera similar, se incluyen pastillas. Las tabletas, polvos, pastillas, y cápsulas se pueden utilizar como formas de dosificación sólida adecuadas para  
10 administración oral.

Para preparar supositorios, primero se funde una cera de bajo punto de fusión, tal como una mezcla de glicéridos de ácidos grasos, y se dispersa el ingrediente activo de una manera homogénea en la misma mediante agitación. Luego se vierte la mezcla fundida  
15 homogénea en moldes de un tamaño conveniente, se deja enfriar, y de esta manera se solidifica.

Las preparaciones en forma líquida incluyen soluciones, suspensiones, y emulsiones. Como un ejemplo se pueden mencionar las soluciones en agua o en agua-propilen-glicol para administración  
20 tópica. También se pueden formular preparaciones líquidas en solución en una solución acuosa de polietilenglicol. Las soluciones acuosas adecuadas para uso oral se pueden preparar mediante la adición del componente activo en agua, y la adición de agentes colorantes, saborizantes, estabilizantes, edulcorantes, solubilizantes,  
25 y viscosantes adecuados, según se desee. Las suspensiones acuosas

adecuadas para uso oral se pueden hacer mediante la dispersión del componente activo finamente dividido en agua con el material viscoso, es decir, gomas naturales o sintéticas, resinas, metil-celulosa, carboxi-metil-celulosa de sodio, y otros agentes de suspensión bien conocidos.

También se contempla la formulación tópica útil para administración nasal u oftálmica. La formulación tópica adecuada para administración nasal puede ser de soluciones o suspensiones. Las formulaciones oftálmicas pueden ser soluciones, suspensiones, o ungüentos. Los ungüentos normalmente contienen vehículos lipofílicos, tales como aceite mineral y/o petrolato. La solución para administración oftálmica puede contener cloruro de sodio, ácido y/o base para ajustar el pH, así como agua purificada y conservadores.

La cantidad anti-alérgica efectiva de la forma polimorfa de la descarbonil-etoxiloratadina para administración tópica varía del 0.1 por ciento al 5 por ciento en peso de la composición farmacéutica total. La cantidad preferida varía del 0.5 por ciento al 2 por ciento en peso de la composición farmacéutica total.

La cantidad anti-alérgica efectiva de la forma polimorfa de la descarbonil-etoxiloratadina para administración oral varía de aproximadamente 1 a 50 miligramos/día, de preferencia de aproximadamente 2.5 a 20 miligramos/día, y más preferiblemente de aproximadamente 5 a 10 miligramos/día en dosis individuales o divididas. La cantidad más preferida es de 5.0 miligramos, una vez al día.

76  
78

Por supuesto, la dosificación precisa y el régimen de dosificación se pueden variar dependiendo de los requerimientos de los pacientes (por ejemplo, su sexo, edad), así como de la severidad de la condición alérgica que se esté tratando. La determinación de la dosificación y del régimen de dosificación apropiados para un paciente particular estará dentro de la capacidad del médico que atienda.

La forma polimorfa de la descarbonil-etoxiloratadina posee propiedades antihistamínicas.

Los siguientes ejemplos ilustran la preparación de las formas polimórficas novedosas del hemifumarato de desloratadina.

**Ejemplo 1: Preparación del polimorfo 1 de hemifumarato de descarbonil-etoxiloratadina.**

Se disuelven 5.0 gramos de desloratadina en 50.0 mililitros de etanol anhidro mediante calentamiento, y luego se dejan enfriar a temperatura ambiente. La solución transparente se enfría mediante agua helada, y a esto se agregan 0.875 gramos de ácido fumárico anhidro disueltos en 35.0 mililitros de etanol anhidro a temperatura ambiente. La adición de la solución etanólica de ácido fumárico a la desloratadina etanólica enfriada se lleva a cabo toda a la vez. Después de la adición, la mezcla se agita a temperatura fría durante 15 minutos, y luego se agrega lentamente para llegar a la temperatura ambiente, y entonces se agita a temperatura ambiente durante 30 minutos. Después de la agitación, el sólido se filtra y se

77 77

lava con una cantidad copiosa de etanol, hasta que el filtrado se haga incoloro. El sólido blanco obtenido (4.4 gramos) se seca primero en la bomba de vacío, y luego se mantiene en el horno al vacío a temperatura ambiente durante 2 horas y 30 minutos. La DSC muestra una endotermia a 224°C.

**Ejemplo 2: Preparación del polimorfo 2 de hemifumarat de descarbonil-etoxiloratadina.**

Se disuelven 5.0 gramos de desloratadina en 50.0 mililitros de etanol anhidro mediante calentamiento, y luego se dejan hervir. La solución caliente transparente se deja agitándose cerca de la temperatura de ebullición del etanol, y a esto se agrega una solución caliente de 0.875 gramos de ácido fumárico anhidro, disolviendo en 35.0 mililitros etanol anhidro. La adición de la solución etanólica de ácido fumárico a la desloratadina etanólica caliente se lleva a cabo toda a la vez. Después de la adición, la mezcla se agita en esta condición caliente durante 45 minutos. Después de la agitación, el sólido se filtra y se lava con una cantidad copiosa de etanol caliente, hasta que el filtrado se haga incoloro. El sólido blanco obtenido (4.0 gramos) se seca primero en la bomba de vacío, y luego se mantiene en el horno al vacío a temperatura ambiente durante 2 horas y 30 minutos. La DSC muestra una endotermia a 232°C.

**REIVINDICACIONES**

1. Las formas polimorfas 1 y 2 de hemifumarato de  
descarbonil-etoxiloratadina, que tienen el siguiente patrón de  
5 difracción de polvo de rayos-X, expresado en términos de separación  
"d" e intensidades relativas ("I/I<sub>0</sub>"):

| <b><u>POLIMORFO 1</u></b> |          | <b><u>POLIMORFO 2</u></b> |           |
|---------------------------|----------|---------------------------|-----------|
|                           | <b>d</b> | <b>I/I<sub>0</sub></b>    |           |
| 10                        | 12.32    | 26                        | 14.14 14  |
|                           | 10.53    | 11                        | 10.74 13  |
|                           | 8.444    | 19                        | 7.158 39  |
| 15                        | 8.149    | 16                        | 7.084 20  |
|                           | 6.550    | 25                        | 5.983 12  |
|                           | 6.281    | 22                        | 5.663 61  |
|                           | 6.185    | 35                        | 5.365 33  |
|                           | 6.084    | 19                        | 5.267 100 |
| 20                        | 5.553    | 88                        | 5.064 12  |
|                           | 5.373    | 64                        | 4.973 46  |
|                           | 5.096    | 59                        | 4.809 16  |
|                           | 4.960    | 41                        | 4.745 43  |
|                           | 4.745    | 34                        | 4.477 32  |
| 25                        | 4.470    | 26                        | 4.449 26  |

|    |       |     |       |    |
|----|-------|-----|-------|----|
|    | 4.403 | 30  | 4.399 | 60 |
|    | 4.365 | 46  | 4.317 | 54 |
|    | 4.159 | 84  | 4.012 | 49 |
|    | 4.124 | 73  | 3.772 | 26 |
| 5  | 4.061 | 35  | 3.745 | 61 |
|    | 3.750 | 79  | 3.722 | 97 |
|    | 3.716 | 100 | 3.590 | 88 |
|    | 3.659 | 27  | 3.561 | 59 |
|    | 3.589 | 14  | 3.385 | 24 |
| 10 | 3.398 | 11  | 2.986 | 17 |
|    | 3.362 | 16  | 2.949 | 11 |
|    | 3.277 | 10  | 2.836 | 20 |
|    | 3.090 | 23  | 2.778 | 10 |
|    | 3.051 | 11  | 2.616 | 10 |
| 15 | 3.003 | 15  | 2.481 | 12 |
|    | 2.784 | 10  |       |    |
|    | 2.507 | 12  |       |    |

---

20

2. Una composición farmacéutica, la cual comprende una cantidad anti-alérgica efectiva de las formas polimorfas de hemifumarato de descarbonil-etoxiloratadina de la reivindicación 1, y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

25

3. Una composición farmacéutica, la cual comprende

una cantidad anti-alérgica efectiva de la forma polimorfa 1 de hemifumarato de descarbonil-etoxiloratadina de la reivindicación 2, y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

5                    4. Una composición farmacéutica, la cual comprende una cantidad anti-alérgica efectiva de la forma polimorfa 2 de hemifumarato de descarbonil-etoxiloratadina de la reivindicación 2, y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

10                   5. Un método para el tratamiento de reacciones alérgicas en un mamífero, el cual comprende administrar a este mamífero una cantidad anti-alérgica efectiva de cualquiera de las formas polimorfas de hemifumarato de descarbonil-etoxiloratadina de la reivindicación 1.

15

6. El proceso para preparar las formas polimorfas de hemifumarato de descarbonil-etoxiloratadina, el cual comprende:

20                   a) mezclar la solución etanólica de desloratadina y ácido fumárico a una temperatura de aproximadamente 55°C a 70°C, agitando durante 30 a 45 minutos después de mezclar, y posteriormente, filtrar el sólido preparado en una condición caliente, para dar la forma polimórfica 2 que tiene una DSC de 232°C  $\pm$  2°C; ó

25                   b) mezclar la solución etanólica de desloratadina y

ácido fumárico a una temperatura de aproximadamente 15°C hasta la temperatura ambiente (25°C), agitar a esta temperatura durante 30 a 45 minutos, y luego filtrar a temperatura ambiente, para dar la forma polimórfica 1 que tiene una DSC de 224°C  $\pm$  2°C.

5

10

15

20

25